

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

157

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marcel PERRAULT

Né à Lignières (Cher), le 7 janvier 1905
Ancien Interne des Hôpitaux

**ESSAI SUR LA BACILLÉMIE
ET LA DISPERSION BACILLAIRE
AU COURS DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE HUMAINE**

*Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ, et du Laboratoire
de recherches sur la Tuberculose de l'Institut Pasteur*

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marcel PERRAULT

Né à Lignièrès (Cher), le 7 janvier 1905

Ancien Interne des Hôpitaux

ESSAI SUR LA BACILLÉMIE
ET LA DISPERSION BACILLAIRE
AU COURS DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE HUMAINE

*Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ, et du Laboratoire
de recherches sur la Tuberculose de l'Institut Pasteur*

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
	ACHARD.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE... Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et syphil-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale
 VELTER Ophtalmologie
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
HIRAY		LE LORIER	
DUVOIR		LÉVY-SOLAL	
BASSET		METZGER	
HEITZ-BOYER. .	} Clinique chirurgicale.		
MOCQUOT			
SCHWARTZ			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Éducation physique.
FREY.....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUVOIR

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR R. MONIER-VINARD

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR H. STÉVENIN

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
PASTEUR VALLERY-RADOT

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1923-1924 : M. LE PROFESSEUR E. SERGENT.

1924 : M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).

1924-1925 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE (*in memoriam*).

Externat

1925 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIÉRY.

1925-1926 : M. LE DOCTEUR CHEVRIER.

1926-1927 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY.

1927-1928 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR
VALLERY-RADOT.

Internat

1930 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR.

1930 : M. LE DOCTEUR STÉVENIN.

1931 : M. LE DOCTEUR MONIER-VINARD.

1932 : M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD.

1932-1933 : M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ.

1933 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY.

1933-1934 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR
VALLERY-RADOT.

AVANT-PROPOS

C'est en vue d'apporter témoignage au procès de la bacillémie tuberculeuse, et de la dispersion du bacille de Koch dans l'organisme, au cours de la tuberculose pulmonaire humaine, que nous avons, à l'instigation de notre maître, le Professeur Robert DEBRÉ, entrepris les recherches qui font l'objet du présent travail.

La partie bactériologique en fut exécutée à l'Institut Pasteur, au laboratoire de la Tuberculose, où le regretté Professeur CALMETTE nous a accueilli avec sa bienveillance habituelle, et où ses collaborateurs A. BOQUET et A. SAENZ ont bien voulu nous guider dans nos travaux et contrôler nos résultats, sans se départir jamais d'une amabilité à laquelle il nous plaît dès l'abord de rendre hommage.

Il nous est agréable également de remercier ici E. NORMAND qui, au musée-laboratoire Letulle, a examiné, avec la compétence qu'on lui connaît, toutes nos coupes histologiques.

* * *

Nous avons étudié, par la culture et l'inoculation au cobaye, les organes et tissus périphériques, prélevés à l'autopsie de sujets tuberculeux pulmonaires, adultes ou nourrissons, en tâchant d'apprécier la teneur en bacilles de ces organes et tissus, ce qui peut nous permettre de juger de la dispersion du bacille de Koch, et partant, de la bacillémie qui la conditionne de façon nécessaire.

Cette dispersion bacillaire, nous l'avons étudiée également chez le cobaye, en nous efforçant de nous approcher, en ce qui concerne les conditions de primo-infection de cet animal, de celles habituellement observées dans l'espèce humaine.

Nous tenons à préciser dès maintenant, que nous n'avons pas envisagé le problème en ce qui concerne les « éléments filtrables » du virus tuberculeux, mais uniquement la forme bacillaire, habituelle, visible, macroscopiquement cultivable, pathogène pour l'animal d'expérience.

PREMIÈRE PARTIE

LA BACILLÉMIE TUBERCULEUSE CHEZ L'HOMME JUGÉE PAR LA RECHERCHE DU BACILLE DE KOCH A PARTIR DU SANG CIRCULANT.

CHAPITRE PREMIER

LA BACILLÉMIE TUBERCULEUSE, QUESTION CRUCIALE

A la suite des publications récentes de E. LÆWENSTEIN, le problème de la bacillémie tuberculeuse est à nouveau posé, comme il le fut chaque fois qu'une technique nouvelle fut appliquée à la recherche du virus dans le sang circulant. Et, à nouveau, comme chaque fois déjà, les résultats proclamés par les auteurs sont remarquablement dissemblables et contradictoires.

L'intérêt d'une appréciation exacte du rôle de la

bacillémie ne saurait échapper. Elle domine la conception générale de la maladie tuberculeuse. Il est bien certain, en effet, que la notion d'une bacillémie permanente et importante, facile à mettre en évidence par nos techniques actuelles, si elle devait être tenue pour assurée, serait de nature à ruiner la conception de la tuberculose maladie locale, c'est-à-dire le plus souvent pulmonaire, et à justifier la conception septicémique.

Ces deux théories se sont d'ailleurs toujours opposées depuis que J. A. VILLEMEN, dans ses mémorables expériences, établit en 1866, la spécificité et l'inoculabilité de la matière tuberculeuse (démontrant même, le premier, la possibilité que le sang d'un phthisique fût virulent), depuis surtout que Robert KOCH (1882) décrivit le bacille qui porte son nom.

*
* *

Il est, certes, des cas où tout le monde est d'accord et qui semblent, en effet, relever de la septicémie tuberculeuse, le mot de septicémie étant d'ailleurs entendu dans un sens assez large.

Il en est ainsi de la granulie d'Empis et des tuberculoses du système cardio-vasculaire.

Dès qu'on en arrive à considérer le syndrome clinique décrit par LANDOUZY (1884) sous le nom de typho-bacillose, déjà commencent les divergences d'opinion.

C'est que, si la description clinique est solide, de l'évolution en trois phases (une première simulant la fièvre typhoïde, une seconde de rémission plus ou moins complète, une troisième enfin, se manifestant par une reprise des phénomènes pathologiques sous la forme d'une localisation tuberculeuse variable qui va évoluer pour son compte, bénigne ou grave selon sa localisation en particulier), il est beaucoup plus incertain que le substrat anatomique et pathogénique soit toujours le même, et particulièrement qu'il s'agisse toujours, ou même souvent, d'une septicémie.

Il est, sans doute, des observations où l'on a mis en évidence le bacille dans le sang circulant, par l'inoculation au cobaye, ce qui rapproche ces cas des granulies, mais aussi bien a-t-on dans certains protocoles d'autopsie de sujets morts au cours de la première phase signalé la présence de granulations plus ou moins discrètes (LANDOUZY lui-même, BARD, BABONNEIX).

Plus souvent, la recherche du bacille est négative, et il y a d'ailleurs longtemps que la majorité des pédiâtres (ce sont eux surtout qui sont à même d'observer ces fièvres tuberculeuses dont la courbe simule, plus ou moins bien, celle de la dothiénentérie), pensent que la typho-bacillose n'est qu'une extériorisation clinique particulière d'une localisation tuberculeuse, le plus souvent adénopathie trachéo-bronchique ou, pour mieux dire, lésion ganglio-pulmonaire, correspondant, en règle, à la primo-infection.

Dès 1911, V. HUTINEL, écrivait : « La bacillémie est une chose, la typho-bacillose en est une autre, et l'on ne doit pas subordonner l'une à l'autre. »

Les observations récentes, bien étudiées, de L. BERNARD, SALOMON et M. LELONG, de F. DUMAREST et MOLLARD, de G. POIX et G. THOYER, plaident dans le même sens, qui correspondent à des primo-infections chez l'adulte.

Quant aux expériences visant à reproduire par injection intra-veineuse de bacilles, plus ou moins modifiés dans leur virulence, le syndrome clinique de la typho-bacillose (YERSIN, puis GOUGEROT chez le lapin, CALMETTE chez les bovidés, récemment TROISIER et BOQUIEN chez l'homme, TROISIER et MONALDI chez le babouin au moyen du virus-vaccin B. C. G.), il est bien difficile d'en faire état pour l'explication des faits de la clinique humaine.

*
* *

Au moment de la primo-infection, la bacillémie est possible. Elle existe à coup sûr dans certains cas. La clinique suffit à le prouver. Mais est-elle habituelle et nécessaire, ou n'est-elle qu'un épiphénomène non constant ?

On sait que la très grande majorité des auteurs actuels, tout au moins en France, considèrent que la lésion caractéristique de ce stade de la primo-infection, habituellement observée chez l'enfant très

jeune, est double, faite de ce qu'on appelle le « chancre d'inoculation » et de l'adénopathie correspondante, ou adénopathie similaire de Parrot. C'est cette lésion ganglio-chancreuse, bien décrite par Küss, puis par Ghon, que les auteurs de langue allemande désignent sous le nom de complexe primaire.

Ce complexe primaire siège habituellement au poumon (80 % des cas) ce qui entraîne l'acceptation d'une porte d'entrée respiratoire, si l'on admet que les bacilles infectants végètent d'abord sur place et déterminent la lésion initiale au lieu même de leur pénétration dans l'organisme, ce qui est parfaitement prouvé, non seulement par l'expérimentation, mais encore par l'observation des primo-infections cutanées humaines.

Cependant, quelques auteurs n'acceptent pas cette manière de voir. A. JOUSSET pense que le complexe est secondaire à une septicémie préalable, et que la lésion primordiale est ganglionnaire, non pulmonaire. Calmette croit que, même dans les cas où l'on constate l'existence d'un complexe pulmonaire, la porte d'entrée est digestive (soit supérieure, soit surtout intestinale), ce qui suppose également la réalité d'une bacillémie préalable.

*
* * *

Au cours de l'évolution du complexe primaire, il est hors de doute que les foyers tuberculeux à distance (ganglions, reins, squelette, méninges, cerveau,

œil, peau, etc...) relèvent d'un essaimage par voie sanguine. Personne ne songe d'ailleurs à le contester.

Toute la question, là encore, est de savoir si cette bacillémie, prouvée dans certaines circonstances, est constante, ou, au moins, très fréquente. Or, les cas où l'on note des disséminations cliniquement appréciables ne vont pas au delà du sixième de l'ensemble des primo-infections que voit le médecin.

Si l'on tient compte des infections « à minima », que décelest seulement une cuti-réaction tuberculique fortuite, et qui correspondent, heureusement, à la majorité des occurrences, on voit que la proportion est bien minime des primo-infections où, rarement la granulie, plus souvent les métastases extra-thoraciques, démontrent la réalité de la dissémination sanguine du bacille de Koch.

Existe-t-elle dans les autres cas ? C'est, *a priori*, tout à fait douteux, au moins en tant qu'elle soit et permanente et très marquée.

Tout le monde admet, en effet, qu'il n'y a, à ce moment, aucune immunité tissulaire (c'est la phase « anaphylactique » de RANKE), ce qui, en bonne logique, conduit à penser que si les organes ne sont point atteints, c'est qu'ils ne sont pas menacés, où, à tout le moins, aussi peu que possible.

*
* * *

Quand le complexe primaire guérit, il est classique de dire que la guérison n'est qu'apparente, les bacilles

restant « emmurés vivants » (SERGENT) dans des lésions plus ou moins bien closes, vivant là en symbiose (?) avec certaines cellules de l'organisme parasité, et l'on admet qu'après un sommeil parfois fort long (des années) ces bacilles puissent un jour, sous des influences que chaque auteur se plaît à imaginer, « se réveiller », et déterminer des lésions, en particulier pulmonaires, qui correspondent à ce qu'on appelle la réinfection endogène.

Cette phase de latence absolue, où l'infection tuberculeuse n'est révélée que par les réactions cutanées tuberculiniques, c'est en somme l'état de chacun de nous.

Il semblerait que si la maladie tuberculeuse eût quelque chance d'être localisée étroitement, ce fût bien là.

Or, certains auteurs, et tout récemment encore, auraient décelé chez des individus ne présentant aucun signe anatomo-clinique de tuberculose en évolution, soit à l'occasion d'une maladie intercurrente, soit en dehors de tout fléchissement de la santé, des bacilles de Koch en circulation dans le sang.

*
* * *

La tuberculose pulmonaire chronique (tuberculose de réinfection de l'adulte) vient-elle à s'installer, là encore, il semble qu'on ait affaire au parfait tableau d'une maladie locale, d'une maladie par lésion d'organe.

La reviviscence à partir des reliquats de la primo-infection (réinfection endogène, que les auteurs actuels pensent de règle, ce qui n'est d'ailleurs pas absolument prouvé), les métastases pulmonaires, dans le même poumon ou d'un poumon à l'autre, sont expliquées, pour les partisans de la tuberculose maladie locale, par la propagation lymphatique ou bronchique. L'essaimage par voie sanguine est par eux considéré comme une éventualité exceptionnelle, susceptible, selon son importance numérique, d'expliquer les généralisations, les tuberculoses à distance (d'ailleurs rarement associées à la tuberculose pulmonaire), les très rares cas certains de transmission transplacentaire.

Au contraire, certains auteurs pensent que la bacillémie est permanente, et quantitativement importante, au cours de toute tuberculose pulmonaire chronique.

C'est l'opinion de LÖEWENSTEIN.

C'est celle qu'exprimait, dès 1921, LEURET, qui écrivait : «... la tuberculose, la bacillose pour mieux dire, est une septicémie, d'abord aiguë, ultérieurement et trop souvent une septicémie récidivante et chronique, et les accidents anatomiques, consécutifs à cette infection générale, ne sont que des conséquences, des épiphénomènes, des fixations épisodiques de cette *septicémie chronique à rechutes* qu'est la bacillose de l'homme ».

C'est aussi, en des termes plus modérés, l'opinion de CALMETTE.

Comment expliquer, dans ces conditions, que les localisations à distance ne soient pas plus fréquentes, et aussi que les poumons ne soient pas toujours pris de façon et bilatérale et massive ?

POUR CALMETTE, « la bacillémie n'implique en aucune manière la multiplicité des localisations, car les bacilles circulent, englobés par des leucocytes, dans des humeurs plus ou moins riches en anticorps. Or, ces leucocytes, eux-mêmes producteurs d'anticorps, résistent victorieusement à l'intoxication par les produits de sécrétion du bacille. Ils ne sont en quelque sorte que les véhicules mécaniques de ces derniers à travers l'organisme, jusqu'à ce qu'ils soient finalement éliminés, avec les déchets cellulaires, par les voies biliaires et par l'intestin. »

Pour RANKE, il existerait à cette période « allergique » une immunité des organes, la lente destruction continue du tissu pulmonaire s'expliquant soit par la propagation « canaliculaire », soit par les réinfections exogènes.

*
* * *

Ainsi donc, à tous les stades de la maladie tuberculeuse, les deux conceptions s'affrontent, de la tuberculose maladie locale et de la tuberculose maladie générale et septicémique.

La première est celle qui, jusqu'ici, a rallié le plus grand nombre de suffrages ; elle est le moteur de la

prophylaxie et de la thérapeutique telles qu'on les applique actuellement.

Or, à considérer l'excellence des résultats que donne la séparation immédiate et rigoureuse des enfants issus de mères tuberculeuses (ce qui postule l'exceptionnel de la contamination transplacentaire et partant, que la bacillémie est, elle aussi, exceptionnelle), à considérer la réussite éclatante des méthodes de traitement exclusivement local que constituent les diverses collapsothérapies, et particulièrement la méthode de FORLANINI, on peut bien dire que cette théorie n'a pas trop mal réussi.

Mais certains faits lui échappent, à quoi la seconde conception est plus adéquate. Nul, au demeurant, ne songe à le nier. Ce qui est irrecevable, c'est que, de faits on ne peut plus assurés mais en très petits nombre, certains concluent, par une extrapolation hardie, à une explication pathogénique universelle, dont les conséquences sur le plan du pragmatique, risqueraient fort d'être désastreuses.

Il est toutefois évident que, quelles que soient les apparences, si une méthode objective démontrait la réalité de la septicémie tuberculeuse permanente, aucun argument ne saurait prévaloir contre l'administration d'une telle preuve.

CHAPITRE II

LES PRÉCURSEURS DE E. LÖEWENSTEIN

Il serait fastidieux de refaire ici un historique complet de la bacillémie tuberculeuse, historique que l'on trouvera dans les ouvrages classiques.

Mais il n'est pas sans intérêt, ni pittoresque, de citer rapidement quelques auteurs dont les affirmations ne le cédaient en rien à celles du professeur viennois.

Avant 1914 ce sont, par exemple :

ROSENBERGER (1909) qui, *à chaque fois*, par l'examen microscopique direct, trouve dans le sang circulant de 125 tuberculeux à divers stades, des bacilles acido-résistants, souvent en nombre considérable.

PETTY et MENDENHALL (1909) : même technique ; résultats positifs 9 fois sur 10 (2 tuberculeux pulmonaires, 1 suspect de tuberculose, 2 tuberculoses chirurgicales, 1 sarcome, 2 fièvres typhoïdes, 1 tabès, 1 sujet en bonne santé) ; c'est dans le cas du sarcome seulement que le bacille ne put être décelé.

FORSYTH (1909) : examen microscopique direct ; 10 résultats positifs sur 10 cas de tuberculose pulmonaire (dont 6 apyrétiques).

KURASCHIGE (1911), par la technique à l'antiformine, trouve *constamment* le bacille de Koch dans le sang de 155 tuberculeux pulmonaires à divers stades. Chez 20 d'entre eux, il répète l'examen (6 à 8 fois en trois mois) et, 104 fois sur 114, décèle de nombreux bacilles sur ses lames. Examinant le sang de 34 personnes en bonne santé, il y trouve 20 fois le bacille de Koch. L'inoculation au cobaye a été pratiquée dans 4 cas (sang de tuberculeux pulmonaires) avec tuberculisation chaque fois.

STURM (1911), par l'inoculation au cobaye a 23 cas positifs sur 23 (sang de tuberculeux pulmonaires).

SUSUKI et TAKAKI (1912), tant par la technique à l'antiformine que par l'inoculation au cobaye, mettent le bacille de Koch en évidence dans le sang circulant de 510 tuberculeux sur 517, et de 28 personnes en bonne santé sur 54. *La recherche du bacille dans le sang est, pour les auteurs, une méthode de diagnostic plus sûre que la cuti-réaction à la tuberculine.*

LIEBERMEISTER (1912), par la technique à l'antiformine a 26 résultats positifs sur 28 cas de tuberculose pulmonaire. *Il signale 37 cas de « rhumatisme » où l'examen du sang lui a permis de déceler des bacilles.*

RUMPF (1912), par la technique (un peu modifiée) à l'antiformine, n'a que des résultats positifs chez les tuberculeux (31 sur 31) et chez les individus bien portants (7 sur 7).

BACMEISTER et RUEBEN (1912) de même. En particulier chez 8 personnes saines.

KENNER KNECHT (1912), par la technique à l'anti-formine, trouve des bacilles dans le sang circulant de 68 enfants tuberculeux (sur 68), de 18 sur 20 suspects de tuberculose, et de 23 sur 31 non tuberculeux. Dans 13 cas, l'inoculation au cobaye a été faite, et, dans 13 cas, elle a été positive. L'auteur souligne la supériorité diagnostique de la recherche du bacille dans le sang sur la pratique des réactions tuberculiniques.

DUCHINOFF (1912), par l'inoculation au cobaye du sang de malades atteints de tuberculoses chirurgicales a 23 cas positifs sur 23.

E. ROSENBERG (1913), par la technique à l'anti-formine, met en évidence la bacillémie chez 18 tuberculeux pulmonaires (sur 19), chez deux malades suspects de tuberculose (sur 3), chez 8 atteints de tuberculoses chirurgicales (sur 10).

*
* * *

On voit par ces quelques exemples qu'une grande partie, sinon la totalité, de la doctrine Lœwensteinienne (d'ailleurs ébauchée par son auteur dès 1905), n'est pas absolument une nouveauté.

Contre ces affirmations héroïques, les protestations ne manquaient pas. La majorité des auteurs, hors le cas des granulies et des tuberculoses du système cardio-vasculaire, ne décelaient la bacillémie que dans

un nombre de cas très restreint, très voisin de zéro le plus souvent, inférieur à 10 % toujours (en particulier en France : RIST, Armand DELILLE et LÉVY-BRUHL avec trois cas positifs chez 50 tuberculeux, NOBÉCOURT et DARRÉ avec 4 cas positifs chez 51 enfants). Et surtout, l'analyse des techniques employées par les chercheurs constamment heureux, l'examen des critères par eux acceptés pour le diagnostic de tuberculisation de l'animal en expérience, montraient l'insuffisance des seconds, la grande facilité à multiplier les causes d'erreur des premières. Et, dans un travail de 1913, travail de critique serrée des faits et des méthodes, et aussi travail d'investigation personnelle, L. BARON pouvait écrire :

« En résumé, deux opinions extrêmes :

1^o Il n'est jamais possible de trouver le bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux en dehors des granules, ou des tubercules du système circulatoire (ETTLINGER, BEZANÇON et son élève BERGERON, QUERNER, ANDERSON, etc...).

2^o Chez tout tuberculeux la bacillémie est la règle au point que, mieux que la cuti-réaction de Pirquet, sa recherche peut servir au diagnostic précoce de la tuberculose (ROSENBERGER, KURASCHIGE, SUSUKI et TAKAKI).

Entre les deux opinions :

Celle de JOUSSET : la bacillémie est fréquente dans les formes aiguës, rare, mais peut exister, dans les formes chroniques de la tuberculose pulmonaire.

Celle de beaucoup d'auteurs allemands, bien plus

hardie : la bacillémie n'est peut être pas constante, mais elle est un fait fréquent dans la tuberculose quels que soient sa forme, sa localisation ou son degré. »

Et à propos des techniques :

« En somme, la plupart des examens positifs obtenus par la seule recherche directe sont suspects. » Il existe, en effet, fréquemment des acido-résistants dans l'eau, ou dans les autres produits employés, notamment dans l'antiformine. D'autre part, au cours de l'examen microscopique direct du sang traité par l'inoscopie de JOUSSET, par l'hémolyse simple, par l'homogénéisation du sang par les alcalins, etc... il y a production presque inévitable, aux dépens du sang, de bâtonnets, acido-résistants au même titre que les bacilles tuberculeux, auxquels ils ressemblent à s'y méprendre.

Nous n'insisterons pas sur ces objections à la technique de la recherche directe. Elle est tombée maintenant dans le plus justifié des oublis. Elle est mauvaise de l'avis de tous, y compris les plus chauds partisans actuels de la septicémie tuberculeuse permanente, car, non seulement elle expose à l'erreur, mais encore, elle est fort peu sensible (CAUSSIMON, dans un travail récent, a montré qu'il faut ajouter au sang des quantités considérables de bacilles pour avoir quelque chance d'en déceler sur les lames).

Quant à l'inoculation à l'animal (cobaye), L. BARON en écrit : « Elle ne doit être considérée comme positive que quand l'animal, ayant vécu un temps

suffisant présente une tuberculose généralisée, ou, au moins, une tuberculose ganglionnaire étendue, *pouvant être réinoculée avec succès.* »

Voici les résultats de cet auteur :

1^o Granulies aiguës généralisées : 4 cas positifs sur 7 ;

2^o Tuberculoses aiguës avec lésions du système cardio-vasculaire : 1 cas positif sur 2 (et ceci au prix de trois examens).

Le bacille de Koch, dit l'auteur, peut être trouvé dans le sang des granuliques, mais pas à tous les examens. Il semble que la bacillémie est la règle dans la tuberculose miliaire aiguë, mais qu'elle n'est pas constante, ou, au moins, y a-t-il des périodes pendant lesquelles les bacilles charriés par le sang sont si peu nombreux qu'ils échappent à toute recherche.

3^o Tuberculoses aiguës ou chroniques, non granuliques et sans lésion de l'appareil cardio-vasculaire : 2 cas positifs sur 44 (tous les examens pratiqués à la période terminale, dont certains deux heures avant la mort, ont été négatifs).

« En résumé, dit BARON, dans les tuberculoses autres que la granulie ou la tuberculose du système cardio-vasculaire, il *peut* y avoir bacillémie. Mais cette bacillémie est rare, fugace, et le plus souvent trop peu importante pour pouvoir être décelée. »

Ces idées, développées par ailleurs dans un important mémoire de LÉON BERNARD, R. DEBRÉ et L. BARON (1914) ont été classiques, au moins en France, jusqu'à ces dernières années.

Quelques auteurs seulement continuaient d'accepter la doctrine de la bacillémie permanente qu'ils pensaient fonder sur les résultats obtenus au cours des expériences sur l'animal.

En somme, la question de la bacillémie tuberculeuse chez l'homme paraissait sensiblement résolue, et peu de travaux importants (citons cependant la thèse de R. TURQUETY, qui montre l'inconstance et la fugacité de la bacillémie tuberculeuse chez le nourrisson, même dans les formes de tuberculose aiguë en période de généralisation) sont à retenir, qui la concernent, au cours de la période qui va de 1914 à 1930, quand les publications de E. LÆWENSTEIN la remettent en discussion et suscitent dans le monde entier des recherches de contrôle.

CHAPITRE III

L'APPORT DE E. LÆWENSTEIN

E. LÆWENSTEIN a doté le laboratoire de la tuberculose d'un milieu de culture nouveau pour le bacille de Koch, et d'une technique spéciale, de récolte et de préparation du sang, apte à valoriser l'hémoculture dudit bacille.

Le milieu de LÆWENSTEIN est un milieu à l'œuf et à l'asparagine, contenant par ailleurs certaines substances que l'on connaît depuis longtemps déjà comme susceptibles de permettre et de favoriser la pousse bacillaire. Il dérive des milieux à l'œuf antérieurement connus (LUBENAU, DORSET, PÉTROFF), différant d'eux essentiellement par la substitution de l'asparagine à la peptone.

Disons tout de suite qu'il leur est, à coup sûr, de beaucoup supérieur.

Ni le milieu, ni la technique d'hémoculture, n'ont échappé à la loi d'évolution.

A plusieurs reprises, LÆWENSTEIN a modifié l'une et l'autre, sans que ces modifications soient radicales,

ni, de toute sorte, changent en rien les résultats de l'auteur.

*
* *

Voici, rapidement indiquées, la technique de l'hémoculture et la composition du milieu (1930-31), les deux, telles que nous les a enseignées, à l'Institut Pasteur, A. SAENZ, qui, lui-même, s'initia au propre laboratoire du savant viennois :

Dans un tube stérile, contenant, à titre anticoagulant, 3 centimètres cubes d'une solution de citrate de soude à 10 %, on récolte, par ponction veineuse, pratiquée avec les précautions d'asepsie habituelles, 10 centimètres cubes de sang.

Après décantation du plasma, on ajoute 10 à 20 centimètres cubes d'une solution stérile d'acide acétique à 5 %. On centrifuge à grande vitesse pendant 15 à 20 minutes. On élimine le liquide sur-nageant. On lave le culot résiduel avec 50 à 60 centimètres cubes d'eau stérile. Ce lavage, suivi de centrifugation, est au besoin répété, le but étant une élimination complète de l'hémoglobine. En fin de compte, le culot a pris un aspect grisâtre spécial, plus facile à reconnaître dans la pratique qu'à décrire exactement.

Si l'on redoute une contamination (par les germes banaux), soit au cours de la prise du sang, soit au cours de son traitement, il est loisible de reprendre

le culot par son volume environ d'une solution d'acide sulfurique à 15 %. On laisse de 3 à 5 minutes en contact, puis on ajoute de l'eau distillée stérile comme précédemment, on centrifuge, on lave le culot à l'eau distillée.

De toute façon, après la dernière centrifugation, le culot est aspiré au moyen d'une pipette de gros calibre (2 millimètres de diamètre), et ensemencé à la surface de 6 à 8 tubes du milieu de LÆWENSTEIN, dont voici la formule :

Phosphate diacide de K.....	1 gramme
Citrate de Na	1 gramme
Sulfate de Mg	1 gramme
Asparagine	3 grammes
Glycérine neutre à 30° B.....	60 cm ³
Eau distillée	1.000 cm ³

Puis, pour chaque portion égale à 150 centimètres cubes, on ajoute, dans un grand ballon stérile contenant des perles de verre :

Fécule de pomme de terre.	6 grammes
Glycérine neutre à 30° B.....	12 cm ³

Le mélange, fréquemment agité, est porté à 100° pendant 15 minutes et ensuite maintenu une heure à 56°.

On ajoute alors, en agitant continuellement, 4 œufs complets + un jaune et 5 centimètres cubes d'une solution aqueuse stérile de vert malachite à 2 %.

On filtre sur gaze stérile, et on répartit en tubes stériles, à raison de 5 à 6 centimètres cubes par tube.

On chauffe deux jours de suite à 80-85° pendant deux heures. Les tubes sont laissés pendant 24 heures à l'étuve à 38° pour contrôle de leur stérilité, puis conservés à l'abri de la lumière. Il est bon de les utiliser dans la quinzaine.

Les tubes ensemencés sont hermétiquement obturés (à la cire ou à la paraffine) pour empêcher le dessèchement du milieu, dessèchement dont le résultat aurait irrémédiablement pour conséquence l'échec de la culture. Ils sont disposés sur des portoirs tels qu'ils puissent être très inclinés sur l'horizontale (15°). Dans cette position ils sont mis à l'étuve à 38°.

Si, au bout de six semaines, il n'est point apparu de colonies macroscopiques, on procède au raclage de la surface du milieu (A. SAENZ procède à un tel raclage beaucoup plus tôt et le reproduit à intervalles réguliers au besoin, par exemple tous les 10 à 15 jours).

Si l'examen microscopique de ce produit de raclage, après coloration selon la méthode de ZIEHL-NEELSEN, montre des éléments acido-alcoolo-résistants, on procède à un réensemencement sur de nouveaux tubes de milieu de LÆWENSTEIN. D'autre part, soit d'emblée, soit après la constatation des éléments acido-résistants dans le produit de raclage, et alors, soit sur le tube initial, soit sur le tube de réensemencement, on obtient parfois des colonies macroscopiques.

En 1932, LÆWENSTEIN a indiqué une formule nouvelle de milieu nutritif :

Phosphate monoacide de K	} de chaque : 1 %
Sulfate de Mg	
Citrate de Mg	
Asparagine	} de chaque : 3 %
Glycérine	
Eau distillée	: 100 cm ³

A 600 centimètres cubes de cette solution, on ajoute 10 centimètres cubes d'une solution stérile de fécule de pomme de terre à 50 % et 10 centimètres cubes de jus de tomate. Puis, à l'ensemble, on ajoute encore 16 œufs entiers + 4 jaunes, et 20 centimètres cubes d'une solution stérile à 2 % de rouge congo ou de vert malachite. La suite, comme précédemment.....

La dernière méthode préconisée, quant au traitement du sang, est la suivante (1932) :

Hémolyse par l'eau distillée, et traitement par l'acide sulfurique à 15 % (1 centimètre cube pendant 3 à 5 minutes), dans tous les cas.

Ensemencement comme plus haut.

*
* *

Voici maintenant les résultats obtenus par E. LÆWENSTEIN et ses collaborateurs. Ces résultats ont été publiés dans un très grand nombre d'articles (une cinquantaine au bas mot, en moins de trois ans), soit sous la signature de LÆWENSTEIN, soit sous celles, isolées ou associées à la sienne, de RUSSEW, A. FISCHER, LICHTENSTERN, WESSELY, KREN, WALGREN,

JERUSALEM et URGOÏTI, REITTER, AMERSBACH, FANJUL et GERZNER...

A. — Dans les affections sûrement tuberculeuses

1^o TUBERCULOSE PULMONAIRE :

40 % de cas positifs dans l'ensemble, cet ensemble comprenant des cas de tuberculose pulmonaire très localisée, non évolutive, apyrétique.

80 % dans les cas avec lésions anatomiques importantes et progressives.

100 % à la dernière période de la phtisie.

2^o AUTRES TUBERCULOSES :

100 % de cas positifs dans la tuberculose miliaire généralisée (granulie d'Empis) et la méningite tuberculeuse.

80 à 100 % dans la tuberculose intestinale.

55 % dans la tuberculose laryngée.

59 % dans la tuberculose rénale.

43 % dans les tuberculoses dites chirurgicales, même quand le patient est en bon état général et apyrétique.

41 % dans les tuberculoses (et tuberculides) cutanées.

B. — Dans certaines affections considérées habituellement comme ne ressortissant pas à la tuberculose

1^o POLYARTHRITES AIGÜES (R. A. A.) ET CHRONIQUES :

67 % de cas positifs.

2^o AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX (*Chorée, Sclérose en plaques, Névrite rétro-bulbaire, Démence précoce*) :

La bacillémie existerait dans près de la moitié des cas.

Dans la démence précoce, LÆWENSTEIN disait tout récemment (1933), avoir eu 142 résultats positifs sur 359 hémocultures. Certaines fois les sujets présentaient en même temps de la tuberculose pulmonaire, fréquente chez les malades d'asile, mais il n'en était pas toujours ainsi. Dans 7 cas sur 50, l'inoculation au cobaye de liquide céphalo-rachidien de schizophrènes a tuberculisé l'animal. Dans 9 cas de chorée (maladie printanière, fait remarquer LÆWENSTEIN, pour qui la bacillémie est plus fréquente au printemps), dans 19 cas de sclérose en plaques (dont 7 il est vrai étaient accompagnés de tuberculose pulmonaire), dans 4 cas sur 6 de névrite rétro-bulbaire, des bacilles de Koch authentiques auraient été cultivés à partir du sang. Dans un cas de chorée, des bacilles furent décelés dans le liquide céphalo-rachidien.

C. — Chez les personnes en bonne santé, ou souffrant d'affections diverses

Blennorragie, Syphilis, Cancer, Septicémies, Pneumonies, Typhoïde, etc... :

Sur plusieurs milliers d'hémocultures, pratiquées à titre de contrôle, aucune, jamais, ne fut positive.

* * *

Ainsi, à l'en croire, LÆWENSTEIN a obtenu des résultats qui doivent entraîner un sérieux remaniement de nos conceptions.

Le fait que la bacillémie tuberculeuse soit habituelle, non seulement au cours de la tuberculose confirmée (caractérisée par les lésions nodulaires, la « structure tuberculeuse »), mais encore au cours de maladies (rhumatisme articulaire aigu, schizophrénie, sclérose en plaques, chorée) à quoi manque le substratum anatomique des lésions nodulaires tuberculeuses, le conduit à admettre deux groupes différents de maladies tuberculeuses : « *Ce que nous nommons, au sens strict, structure tuberculeuse, n'est qu'une phase facultative dans le cycle des lésions causées par le bacille tuberculeux. Il existe aussi des infections tuberculeuses sans nodules tuberculeux.* » Donc la tuberculose est avant tout une maladie générale, septicémique : « Le bacille pénètre très rapidement dans le sang après l'infection. Trois semaines après celle-ci, les bacilles se sont déjà abondamment multipliés dans le sang. *Le premier stade de la tuberculose n'est donc pas caractérisé par le complexe primaire, mais par la bacillémie.* Ce stade peut se prolonger longtemps (démence précoce). Le deuxième stade

est caractérisé par la formation des nodules, substratum anatomique de l'allergie. »

Les bacillémies les plus intenses ont d'ailleurs été démontrées par LÆWENSTEIN au cours des affections du système nerveux, telles que la chorée ou la démence précoce, où parfois « les bacilles de Koch se rencontrent en quantité si grande dans le sang que la coloration du sédiment par le ZIEHL-NEESEN suffit pour les découvrir en abondance ».

La recherche du bacille dans le sang par l'hémoculture est une méthode très fidèle. C'est *une méthode directe*, supérieure aux méthodes indirectes, telles que les réactions tuberculiniques par exemple. Ces dernières « peuvent en effet aussi être positives durant la bacillémie, mais elles sont habituellement négatives quand la bacillémie est forte ». « L'hémoculture du bacille de Koch est aussi précieuse pour le diagnostic de la tuberculose que la réaction de BORDET-WASSERMANN pour celui de la syphilis. »

Elle est bien supérieure aux techniques de recherches microscopiques directes et aussi à l'inoculation au cobaye.

Dans un tout récent article, dont la plupart des conclusions ci-dessus sont directement extraites, E. LÆWENSTEIN déclare qu'elles sont fondées sur les résultats de quinze mille (15.000) hémocultures...

CHAPITRE IV

LES TRAVAUX DE CONTROLE

Parmi les auteurs qui se sont attachés au contrôle des résultats obtenus par LÆWENSTEIN et ses collaborateurs, il en est tout d'abord plus de trente qui, ayant pratiqué plus de 1.500 hémocultures, n'ont eu que des résultats négatifs.

« Pour ceux-ci, dit COURMONT, il est manifeste qu'il s'agit de défauts de technique. »

Par ailleurs, A. SAENZ écrit que la plupart des auteurs de ce groupe malchanceux n'a fondé ses conclusions que sur un nombre insuffisant d'expériences.

Ce sont là deux critiques auxquelles il est assez difficile de s'associer.

En effet, nombre d'auteurs ont été à Vienne, au laboratoire de E. LÆWENSTEIN lui-même, apprendre la technique. Ainsi VOLK, HORSTER, DETTLING, HOLM... DETTLING a même observé que durant son séjour à Vienne, 120 cultures furent examinées au la-

boratoire de LÆWENSTEIN sur lesquelles, en tout et pour tout, une « micro-culture » fut obtenue.

Certains auteurs ont pratiqué, parallèlement à la culture, l'inoculation au cobaye qui fut, elle aussi, négative. Ainsi firent BINGOLD et SPIER (pour 10 cas de rhumatisme articulaire aigu et 15 de tuberculose pulmonaire), A. FISCHER, AXEN, HOLM...

Quant au nombre de cas examinés, il nous paraît que soient suffisantes des séries comme celles de MEYER et SCHAEDE : 50 cas ; HAYMAKER, EKHART et FREUND : 51 ; KALLOS : 54 ; BERNHARDT : 60 ; KADISCH : 68 ; HÖRING : 91 ; HORSTER : 94 ; VOLK : 100 ; DETTLING : 104 ; LAYMON : 140 ; NORTON et BROOM : 194 ; HOLM : 244...

* *

Dans un deuxième groupe, de nombreux auteurs ont obtenu quelques résultats positifs, et dans la tuberculose et dans les maladies habituellement jugées non tuberculeuses, mais où LÆWENSTEIN aurait décelé fréquemment la bacillémie. C'est ainsi que :

H. POPPER, BODART et SCHINDLER, en 1934, après avoir obtenu des résultats positifs avec le sang de cadavre (dans 18 cas sur 24), cultivèrent le sang d'environ 400 cas de maladies diverses sur lesquels ils obtinrent seulement *une* culture macroscopique d'emblée. Cette dernière correspondait à une tuberculose osseuse et cutanée. Douze « microcultures »

furent par ailleurs obtenues, dont la plupart ne furent pas repiquables, qui correspondaient à des tuberculoses (pulmonaire, méningée, osseuse) et à 5 cas de polyarthrites.

En 1932, les mêmes auteurs, faisant état de plus de 1.000 hémocultures (y compris celles du travail de 1931) en retiennent comme valables, parce que conformes à la technique de LÆWENSTEIN, 435, correspondant, à l'exception de 73 cas de contrôle, à des infections tuberculeuses ou à des affections au cours desquelles LÆWENSTEIN cultiva des bacilles de Koch dans le sang circulant. Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

Le procédé de culture sur milieu de LÆWENSTEIN, employé pour l'ensemencement de liquides organiques et de fragments de tissus, est excellent, et permet d'éviter l'inoculation aux animaux.

Dans 435 hémocultures en partant du sang circulant, ils n'ont pas obtenu une seule fois une culture visible.

46 fois ils ont trouvé des bacilles acido-alcoolo-résistants dans le produit de raclage de leurs cultures, mais ils n'attachent pas une importance concluante à ces microcultures (car ils ont eu 5 microcultures sur leurs 73 cas de contrôle). Neuf seulement de ces microcultures furent repiquables.

Sur l'ensemble de leurs cultures, les auteurs ont eu 12 fois à enregistrer la pousse de saprophytes paratuberculeux.

En analysant sommairement les résultats globaux

des auteurs, on voit qu'ils ont eu, pour les maladies tuberculeuses 23 cas positifs, sur 200 (3 pour 7 de tuberculose miliaire généralisée ; 3 pour 18 de tuberculose pulmonaire sévère ; 1 pour 49 de tuberculose pulmonaire légère) et pour leurs cas de polyarthrites et de chorées, 14 cas positifs sur 61.

JONTOSHOHN a 3 cas positifs sur 50 hémocultures ; HÜTTIG, 7 cas sur 64 ; ABT, 6 sur 20 ; DOMINGO, 10 sur 180 ; NANU, JONESCO et STÉFANESCO, 2 sur 21 ; DI NATALE, 17 sur 130 ; SAEGLER, 11 sur 158 ; ENGEL 3 sur 42 ; LANG, 2 sur 88 ; LÉVIN, 2 sur 151 ; HAGER, 17 sur 133 ; EDERLE et KRIECH, 2 sur 49 ; BESSON, 2 sur 60 ; UNVERRICHT et DOSQUET, 1 sur 91 ; L. RABINOWITSCH-KEMPER, 10 sur 300 ; ZANNELLI, 2 sur 240 ; SCHREINER, 1 sur 29 ; KURT-BROCK, 4 sur 130 ; MATHIESEN, 7 sur 51 ; RICHTER, 3 sur 38 ; GUALDI, 1 sur 36 ; DIMITZA et GUTSCHER, 2 sur 70 ; SHAPIRO, 7 sur 195 ; LASZLO v. DOBSZAY, 5 sur 64 ; PEARCE, 4 sur 53 ; DEIST, 3 sur 287 ; BUSSON, 40 sur 190 ; SCHWABACHER, 5 sur 396 ; PIASECKA-ZEYLAND, 3 sur 79 ; MACH et MACH, 9 sur 76.

En France, A. SAENZ, après s'être initié à la méthode de LÖWENSTEIN dans le laboratoire de ce savant, a pratiqué, de janvier 1931 à juillet 1932, environ 500 hémocultures correspondant à « diverses formes cliniques de tuberculose » et à des « rhumatismes ». Sur les 300 premiers échantillons de sang, il a obtenu 18 cultures de bacilles acido-résistants, soit 6 %. Les 200 derniers échantillons n'ont donné que 4 %. Il n'y eut, pour les 500 échantillons, que

9 cultures macroscopiques d'emblée « et seulement dans quelques-uns des tubes ». Ces colonies apparurent du 12^e au 40^e jour. Sur les 17 « microcolonies », une seulement donna des colonies macroscopiques par repiquage. Parmi les types bacillaires isolés, on note une souche aviaire et (dans un tiers des cas) des saprophytes acido-résistants.

ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY et MONCEAU (1932) : sur 15 hémocultures ont un résultat positif. Dans ce dernier cas il s'agissait d'une hémoculture pratiquée 12 jours avant la mort chez un nourrisson atteint d'une forme très grave de tuberculose pulmonaire *miliaire*, ayant simulé une bronchopneumonie.

MEERSSEMAN, MAROT et LUMARET (1932) : 1 cas positif sur 78.

TROISIER et MONALDI (1932), sur 76 hémocultures au cours de maladies *non tuberculeuses*, obtiennent trois fois, la pousse de bacilles de type humain, déterminant chez le cobaye une tuberculose type VILLEMIN, cette « bacillémie tuberculeuse au cours d'infections aiguës non tuberculeuses » n'ayant eu aucune « action nosogène actuelle », le bacille de Koch s'étant comporté comme un « virus de sortie », au cours respectivement d'une endocardite streptococcique mortelle, d'une méningite cérébro-spinale mortelle et d'une pneumonie banale. A noter que, à l'autopsie d'un des cas mortels, la recherche minutieuse du centre d'essaimage des bacilles, comme d'aucune lésion qu'ils eussent causée, fut infructueuse, et que,

d'autre part, le pneumonique guérit parfaitement et, revu, longtemps après, ne présenta aucune localisation tuberculeuse.

Des cas semblables (4 cas) ont été publiés par MACH et MACH sous le nom de « bacillémie tuberculeuse muette seconde ».

SERGEANT, DURAND, GASPARD et MARCOUX (1932), sur 31 cas ont 5 hémocultures positives : 2 tuberculoses pulmonaires, 1 érythème noueux, un rhumatisme chez un tuberculeux fibreux, une endocardite type Vaquez-Lutembacher. L'inoculation au cobaye a donné aux auteurs des résultats parallèles à ceux de l'hémoculture « dans la plupart des cas » et en particulier dans les cas où il ne s'agissait pas de tuberculose. E. SERGEANT appuie les conclusions de TROISIER quant à la possibilité de bacillémies contingentes : « La constatation du bacille de Koch dans le sang ne permet pas d'affirmer toujours que la maladie ou que tous les accidents pathologiques dont souffre un sujet donné sont de nature tuberculeuse. »

Il nous paraît que, malgré la très grande autorité de certains parmi les rapporteurs et commentateurs de faits aussi surprenants mais pour le moins exceptionnels, il soit légitime de réserver son adhésion.

Au reste E. LÆWENSTEIN, et non sans véhémence, a défendu la dignité du bacille de Koch en tant que facteur nosogène, qui écrit : « Si nous trouvons des bacilles de Koch dans le crachat, nous ne doutons pas un moment du diagnostic, et, trouvés dans le sang, ils devraient n'être d'aucune importance. »

BONNET et LEGROS (1933), après avoir exploré la sensibilité du milieu de Lœwenstein, par la culture de divers produits bacillifères ou suspects de l'être (parallèlement à l'inoculation au cobaye), ont pratiqué dans 53 cas, conjointement, l'hémoculture et l'inoculation. Ils ont obtenu 9 cas positifs, soit 4 colonies macroscopiques et 5 « microcultures », dont le repiquage n'a donné aucune colonie et dont l'inoculation au cobaye n'a pas tuberculisé l'animal. Dans le même temps l'inoculation des sangs au cobaye donnait 5 cas positifs qui comprennent 3 des échantillons ayant donné des colonies macroscopiques de bacilles (le 4^{me} n'ayant pas été inoculé) et 2 pour lesquels la culture sur LÖEWENSTEIN a été négative. Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

1^o Le milieu de Lœwenstein est incontestablement un milieu de grande valeur pour la culture du bacille tuberculeux.

2^o La bacillémie tuberculeuse est beaucoup plus rare qu'on a pu le prétendre ; elle n'est pas mise en évidence d'une façon plus fréquente par la culture du sang que par l'inoculation.

3^o Il est pour le moins prématuré de faire entrer dans le nombre des cas positifs, ceux dans lesquels il n'a été obtenu des bacilles acido et alcool-résistants qu'en colonies non macroscopiquement visibles, dénués de pouvoir pathogène pour le cobaye.

PARAF et ABAZA (1933) ont pratiqué 106 hémocultures, concernant 84 tuberculeux « à différentes étapes,

et certains à la *phase préagonique* », pour lesquels ils ont eu deux résultats positifs, et 22 cas d'affections diverses (dont 14 maladies de Bouillaud) où l'hémoculture est toujours demeurée négative, réserve faite de l'isolement par « microculture » d'un bacille acido-alcool-résistant, non pathogène pour le cobaye.

COURMONT (1933), a eu 62 hémocultures positives pour 151 malades, tuberculeux ou non. Les malades tuberculeux ont été choisis : « nous avons cherché le plus grand nombre de cas pouvant être favorables aux résultats des recherches » écrit l'auteur. Malgré cela il a obtenu « surtout des microcultures » (ailleurs il est dit « dans presque tous les cas »). L'auteur pense que les bacilles du sang sont « nus », ce qui expliquerait (?) leur faible vitalité, déterminée d'autre part par le « pouvoir bactéricide » des humeurs.

*
* *

On voit combien est longue la liste des auteurs — et nous ne les avons pas tous cités — qui, ayant cherché à confirmer les résultats de E. LÆWENSTEIN, ont eu certes des cas positifs, mais, dans la généralité en nombre restreint (moins de 7 % à considérer l'ensemble des hémocultures pratiquées par les auteurs cités dans les pages qui précèdent), sensiblement identique à ce que peut donner l'inoculation, le pourcentage de 6 à 7 % étant celui-là même qu'indiquait BARON dans son travail de 1913.

On voudra bien remarquer d'ailleurs que nous avons accepté, dans le total des cas positifs, et les microcultures non repiquables et non pathogènes, et les cultures de bacilles paratuberculeux, alors que de ces dernières, tel auteur (A. SAENZ) dit avoir *le tiers* du nombre total de ses résultats macroscopiquement positifs.

*
* *

Nous avons, nous-même, soit seul, soit en collaboration avec R. BROCA et P. SOULIÉ, pratiqué un certain nombre d'hémocultures et d'inoculations de sang au cobaye. Malgré que nous ayons en partie choisi nos sujets : nourrissons atteints de primo-infection grave, tuberculeux adultes très fébricitants et bilatéraux, sujets atteints de tuberculoses cutanées (lupus) et osseuses multiples en évolution, nous n'avons eu qu'un pourcentage de succès des plus médiocre.

Nous n'avons eu qu'une hémoculture positive (macroscopiquement ; culture le 14 décembre 1932 — le 19 janvier 1933 on compte dans un des tubes vingt colonies — inoculation au cobaye positive dans les délais normaux). Elle fut pratiquée chez une femme, Dav... Palmyre, 38 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire fibro-caséuse, à majoration gauche. On tente d'instituer un pneumothorax de ce côté, ce qui est impossible, la plèvre étant partout symphysée. Or l'hémoculture a été pratiquée *avant et après* l'in-

sufflation. L'hémoculture « avant » fut négative. L'hémoculture pratiquée 10 minutes « après » fut positive, comme il a été dit.

Nous avons procédé de même chez d'autres malades justiciables du pneumothorax artificiel, et jamais nous n'avons eu de cas positifs.

Ce ne sont également que des échecs qu'ont enregistrés, dans les mêmes conditions, WOLF et C. VERDINA.

Aussi nous demandons-nous si quelque manœuvre de brutalité, au cours de cette primo-insufflation difficile, n'est pas à incriminer dans le déclenchement subit de cette bacillémie chez Dav... Cette femme, revue quelques mois plus tard, était dans un état lamentable. Nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer l'autopsie, en sorte que nous ne saurions dire quels furent les effets métastatiques de cette bacillémie accidentelle.

Nous avons deux fois, alors que l'hémoculture avait été négative macro et microscopiquement, obtenu des tuberculoses très lentes du cobaye (survie dépassant 8 mois, sensibilité cutanée à la tuberculine très tardive, absence de chancre d'inoculation) qui correspondent, comme A. SAENZ l'a bien montré, à des infections pauci-bacillaires, de l'ordre de 1/10.000.000 de milligramme de bacilles de Koch, soit quatre (4) bacilles d'après la numération de CALMETTE. L'une de ces inoculations positives à partir du sang circulant correspond à une primo-infection chez un nourrisson dont on verra plus loin

l'observation détaillée (voir obs. Piq... Raymond). L'autre correspond à une primo-infection chez une jeune femme de 22 ans, en même temps atteinte de syphilis secondaire, et qui, malgré l'excavation de son foyer initial et la bilatéralisation de sa tuberculose, guérit à la longue et négativa, de surplus, son Bordet-Wassermann, à l'occasion du seul traitement crisalbinique.

*
* *

Les auteurs semblent s'accorder sur les trois points suivants auxquels, pour notre part, nous donnons adhésion :

1^o LE MILIEU DE LÖWENSTEIN EST EXCELLENT : il est, avec celui de PETRAGNANI modifié par substitution de l'asparagine à la peptone, le meilleur que nous possédions actuellement pour la culture du bacille tuberculeux à partir du sang (tous les auteurs en cultivent facilement à partir du sang des animaux expérimentalement infectés), des humeurs (liquide céphalo-rachidien, urines, exsudats), des crachats, des organes et tissus.

2^o LA SENSIBILITÉ DE CE MILIEU EST TRÈS GRANDE : cela ressort en particulier des travaux de BINGOLD et SPIER, de SAENZ et COSTIL.

La culture permet, en outre, comme le fait remarquer SAENZ, d'éviter les contaminations spontanées, possibles chez l'animal, et de mettre en évidence les bacilles paratuberculeux et la variété aviaire

du bacille de Koch, à quoi échoue l'inoculation au cobaye.

3^o LA CULTURE RESTE INFÉRIEURE A L'INOCULATION AU COBAYE.

*
* *

Quant aux résultats, on a vu qu'en dehors même de l'entourage immédiat du bactériologiste viennois, certains auteurs ont eu des hémocultures positives dans les états rhumatismaux (L. POPPER, H. POPPER, MACH et MACH, NANU et JONESCO, MANTEUFEL, DOMINGO, GORLITZER, VALTIS et PAISSEAU, A. SAENZ...)

De dire le vrai, ces résultats positifs sont, non seulement en très petit nombre, mais encore il s'agit souvent de « microcultures », de paratuberculeux, ou bien de souches dont l'identification n'a pas été très poussée.

Il sortirait de notre sujet de discuter longuement ici les rapports de la tuberculo-bacillémie et des affections rhumatismales ou neurologiques. Notons seulement la discordance très marquée entre les résultats de LÆWENSTEIN et de son école, et ceux des autres auteurs.

En ce qui concerne les tuberculoses, les résultats des auteurs sont également, on l'a vu, en opposition très accusée avec ceux de E. LÆWENSTEIN.

SIEGL (1932), illustre plaisamment cette opposition diamétrale, en rapportant les faits suivants :

« Du sang provenant d'enfants ayant une tuberculose progressive ou inactive d'une part, et d'enfants sans tuberculose décelable d'autre part, fut envoyé à l'Institut de LÆWENSTEIN et à celui de MARESCH pour l'hémoculture.

« Dans l'Institut de LÆWENSTEIN, on trouva 13,5 % de résultats positifs chez les enfants à tuberculose progressive, 18,9 % pour les tuberculoses inactives, et 23,9 % pour les enfants à réaction tuberculinique négative. Au dernier groupe appartenaient surtout des enfants rhumatisants.

« Dans le laboratoire de MARESCH, on eut des résultats positifs seulement avec les sangs provenant de cas de tuberculose en activité et dans 5,1 % de ces cas seulement.

« Les 10 enfants qui ont donné une hémoculture positive au laboratoire de LÆWENSTEIN, tout en étant indemne de tout symptôme d'infection tuberculeuse, ont été éprouvés à nouveau à la tuberculine, après disparition de leurs manifestations rhumatismales. Les réactions étaient de nouveau négatives, sauf chez un seul qui avait été en contact.

« Au total, 11 cultures furent obtenues avec du sang provenant d'enfants à réaction tuberculinique négative ; 6 furent inoculées au cobaye et s'avérèrent comme cultures virulentes. »

L'auteur ajoute : « Pour le moment on ne peut pas expliquer la présence de vrais bacilles tuberculeux chez des individus qui ne réagissent jamais à la tuberculine. Il faudra d'ailleurs expliquer d'abord

pourquoi jusqu'ici des bacilles ont été isolés du sang d'individus à allergie négative au seul laboratoire de LÆWENSTEIN, alors que d'autres laboratoires, tout en possédant parfaitement la technique, n'ont eu que des résultats négatifs avec de tels individus. »

DEUXIÈME PARTIE

LA DISPERSION BACILLAIRE

CHAPITRE PREMIER

LA DISPERSION BACILLAIRE JUGÉE PAR L'ÉTUDE DE LA VIRULENCE DES HUMEURS PÉRIPHÉRIQUES.

Nous allons rapporter très brièvement ici les travaux qui visent à un contrôle indirect de la bacillémie tuberculeuse, par la recherche de l'élimination du bacille de Koch par la bile, les urines, le sperme, et par la recherche de la virulence du liquide céphalo-rachidien en dehors de toute atteinte méningée.

Nous ne tiendrons compte que des publications dont les conclusions sont fondées sur la recherche des bacilles par l'inoculation ou par la culture, la ba-

cilloscopie directe étant, comme l'admettent tous les auteurs, sujette à des causes d'erreur trop multiples pour être prise en considération.

Ici encore, d'ailleurs, les opinions sont très disparates, les méthodes dissemblables, les cas cliniques peu comparables (et souvent mal précisés), la transposition de l'animal à l'homme parfaitement abusive.

*
* * *

En ce qui concerne la bile, on sait que des expériences classiques ont prouvé la possibilité de l'élimination bacillaire par cette voie. Mais ces expériences nous paraissent fort éloignées de comporter un enseignement général.

Si l'on se reporte à l'expérience de *Calmette et Guérin* chez la génisse (1913), on voit que, malgré le fait que l'inoculation, intraveineuse, fut massive (3 milligrammes de bacilles bovins), la bacillocholie ne s'installa que tardivement. En effet, chez cette génisse, dotée d'une fistule biliaire permanente, chaque jour, avant et après l'expérience, on prélevait dans la vésicule une petite quantité de bile dont on injectait 0 cm³,5 à quatre cobayes. Quinze de ces animaux devinrent tuberculeux sur 109, et tous ceux qui furent infectés avaient reçu de la bile recueillie au delà du 19^e jour après l'inoculation virulente de la génisse. Celle-ci mourut de granulie aiguë le 28^e jour. Il semble manifeste que la présence des

bacilles dans la bile ait coïncidé avec l'édification des lésions granuliques hépatiques.

En expérimentant avec le bacille de la fléole, A. BOQUET a pu obtenir l'élimination par la bile dès la 45^e minute après le repas infectant chez le cobaye. Mais l'animal avait reçu la dose énorme de 30 centigrammes.

Chez l'homme, cette élimination du bacille de Koch par la bile a été étudiée au moyen du tubage duodénal par CARNOT et LIBERT (1921), qui obtinrent 6 résultats positifs sur 6 cas de tuberculose avérée, « ouverte », 3 sur 7 tuberculoses dites « fermées », et aucun sur 11 cas de maladies non tuberculeuses. Selon LIBERT, l'élimination bacillaire par de minimes décharges microbiennes ne suppose pas l'existence nécessaire de lésions hépatiques.

OLMER et CRÉMIEUX, FREED et BLACK, auraient eu des résultats comparables et en tirent des conclusions similaires. AUBERTIN, dans sa thèse, accepte l'élimination bacillaire transhépatique sans lésions du foie.

On voit qu'une telle doctrine conduit à admettre que cette bacillocholie n'est que le reflet de la bacillémie — même dans un nombre important de tuberculoses médiocrement remarquables du point de vue de leurs manifestations cliniques —.

LIBERT, OLMER et CRÉMIEUX après lui, proposent d'ailleurs cette recherche du bacille de Koch dans la bile comme moyen de diagnostic. De dire le vrai, il ne semble pas qu'ils aient été beaucoup suivis...

Du reste, expérimentant sur un chien, porteur d'une fistule biliaire complète, inoculé avec une dose considérable de bacilles humains, par voie sous-cutanée, et mort en 38 jours d'une tuberculose granulique généralisée LIBERT, lui-même, n'a jamais pu, ni par recherche directe, ni par inoculation au cobaye, mettre en évidence la présence de bacilles tuberculeux dans la bile éliminée.

De nombreux auteurs pensent, avec SASANO et MEDLAR, que la présence de bacilles dans la bile signifie pratiquement qu'il existe des lésions hépatiques tuberculeuses.

Dans les expériences anciennes de JOEST et EMSHOFF, il en était bien ainsi : ces auteurs ont inoculé au cobaye la bile de bœufs ou de porcs *spontanément infectés* ; ils ont eu 14 cas positifs sur 57, mais sur ces 14 cas positifs il y avait 12 fois des lésions hépatiques, macroscopiquement patentes, au cours d'une tuberculose généralisée, et deux fois des lésions des ganglions périportaux.

KOIZUMI, plus récemment (1924), chez des tuberculeux pulmonaires morts des progrès de leur tuberculose, trouve des bacilles dans la bile prélevée post-mortem, dans 50 % des cas. Ce travail est cité par E. LÆWENSTEIN comme venant à l'appui de sa conception de la constance de la bacillémie terminale. Il faut ajouter également que, sur 12 foies examinés histologiquement par KOIZUMI, 11 contenaient des foyers tuberculeux microscopiques...

Nous-mêmes, n'avons eu par la culture de la bile

prélevée post-mortem, que des résultats négatifs, même dans un cas où l'inoculation au cobaye du foie fut positive (obs. Hin... Louise).

*
* *

La bacillurie sans lésions de l'appareil urinaire est considérée comme peu fréquente par L. BERNARD et SALOMON (1909), et P. NOBÉCOURT (1912), qui ont procédé à sa recherche par l'inoculation au cobaye. Il convient, en effet de révoquer en doute les résultats des auteurs qui ont prétendu fonder leur conviction sur l'examen direct du culot de contrifugation, la facile présence de saprophytes paratuberculeux dans les urines étant une source d'erreurs capitale.

RIST et LÉON KINDBERG (1914) ont observé une bacillurie sans lésion tuberculeuse de l'appareil urinaire, à deux reprises prouvée par l'inoculation au cobaye, dans un cas où le point de départ fut « un foyer tuberculeux ancien, minime, indigestible pendant la vie, difficile à retrouver après la mort ». Cette observation qui suppose nécessairement l'existence d'une bacillémie comparable aux « bacillémies de sortie » (RIST a précisément rappelé son observation à propos d'une communication à ce sujet) est justiciable des mêmes réserves.

Les auteurs d'ailleurs, devant le caractère fortement insolite et discordant de leurs résultats (inoculation des urines à deux reprises positives, inocula-

tions négatives des reins, du foie, de la rate, des ganglions trachéo-bronchiques, du lobe pulmonaire supérieur gauche ; *tuberculisation lente* du cobaye, seulement avec un fragment d'un foyer cicatriciel du poumon droit) écrivent : « Sans doute le cas que nous rapportons paraît si exceptionnel, que l'on pourrait en dépit des apparences soulever l'hypothèse d'une erreur de technique. En effet nous n'avons pas prélevé les urines par cathétérisme ; il pouvait — malgré les précautions usuelles — exister une cause d'infection quelconque soit sur les voies génitales de la malade (on n'en trouva pas à l'autopsie), soit dans la literie et l'entourage du sujet couché dans une salle de tuberculeux. En tout état de cause, si devant le caractère troublant de notre observation, on maintenait ces critiques, il s'ensuivrait qu'il serait vraiment difficile de jamais tenir compte du résultat d'une inoculation d'urines ».

Plus récemment, H. DEIST (1933), sur 31 cas de tuberculose pulmonaire, aurait constaté, par ensemencement sur milieux de HÖHN et de LÄWENSTEIN, l'existence de la bacillurie dans 12 cas, sans qu'il y ait eu aucun signe clinique de tuberculose rénale. Deux de ces malades sont morts qui, à l'autopsie, ne présentèrent aucune lésion macroscopique ou microscopique de tuberculose dans les reins.

Par contre W. SPITZER et W. WILLIAMS (1927), A. DIMIZA et F. SCHAFFHAUSER (1932), S. BADER (1932), n'ont eu que des résultats négatifs (examen direct, ensemencement, inoculation), sur des séries

de 100 à 175 malades, en dehors des cas où l'examen a révélé des lésions de l'appareil urinaire.

*
* *

De même si DOLD et ROTHBACKER (1913), inoculant le sperme de sujets morts de tuberculose pulmonaire, mais indemnes de toute lésion génito-urinaire, disent avoir tuberculisé 16 fois sur 26 l'animal, ce qui donne un pourcentage considérable, BERTIN, NAYRAC et BRETON (1929), par contre, n'ont eu que des résultats négatifs dans les mêmes conditions.

*
* *

En ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, quelques auteurs y auraient, en l'absence de toute méningite tuberculeuse, décelé le virus tuberculeux, au cours de la démence précoce, en conformité aux enseignements de E. LÆWENSTEIN.

La plupart de ces cas correspondent à une infection par l'« ultravirus ».

Mais tout récemment, A PUCA dit avoir obtenu, par ensemencement sur milieu de LÆWENSTEIN, 9 résultats positifs (sur 45) correspondant à des déments précoces sans manifestations cliniques apparentes de tuberculose.

Nous avons cherché *chez des tuberculeux avérés*, à mettre en évidence la présence de bacilles de Koch

dans le liquide céphalo-rachidien, soit pendant la vie, soit après la mort. De ces derniers essais, on verra plus loin la relation. Des premiers, voici le compte rendu succinct :

1^o *Jog... Emilie* (voir plus loin l'observation détaillée).

27 ans. Tuberculose aiguë nodulaire généralisée. Rachicentèse 40 jours avant l'exitus.

Liquide de cytologie et composition chimique normales.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

2^o *Kost... ; 40 ans.* Tuberculose ancienne, traitée par le pneumothorax artificiel. Au cours d'un traitement crisalbinique, apparition d'un zona cervico thoracique : rachicentèse à ce moment. Liquide normal.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

3^o *Blanch... Fernand* (voir plus loin l'observation détaillée). 7 mois. Primo-infection mortelle, par lésions caséo-ulcéreuses droites massives.

Rachicentèse 15 jours avant la mort. Liquide normal.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

4^o *Den... Roger.* — 14 mois. Primo-infection. Spléno-pneumonie gauche ; épидidymite gauche d'aspect clinique bacillaire.

Liquide céphalo-rachidien normal.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

5^o *Piq... Raymond* (voir plus loin l'observation détaillée). 22 mois. Primo-infection.

Episode méningé curable : rachicentèse à ce moment ; liquide renfermant 27 lymphocytes par millimètre cube.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

6^o *Foy... Solange* (voir plus loin l'observation détaillée), 14 mois. Primo-infection. Liquide normal.

CULTURE ET INOCULATION = NÉGATIVES.

7^o *Jos... Gilbert* (voir plus loin l'observation détaillée).

5 mois 1/2. Primo-infection. Liquide normal.

CULTURE (6 TUBES) = NÉGATIVE.

CHAPITRE II

LA DISPERSION BACILLAIRE JUGÉE PAR L'ÉTUDE HISTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES ORGANES OU TISSUS PRÉLEVÉS POST-MORTEM (RÉSULTATS ET CONCLUSIONS DES AUTEURS)

Un travail important, tant par le nombre des cas soumis à l'investigation que par la rigueur même de la technique mise en œuvre, est celui de AMEUILLE et KINDBERG (1913-14). Ces auteurs (travaillant dans le service et au laboratoire du D^r RIST, à l'hôpital Laënnec) ont pratiqué 24 autopsies consécutives, *sans choisir les sujets*, d'individus morts de tuberculose pulmonaire. Ils ont procédé à 110 inoculations qui se décomposent comme suit :

- 40 fragments de rein ;
- 20 fragments de peau ;
- 20 fragments de muscle ;
- 11 hypophyses ;
- 14 caillots cardiaques ;

2 caillots de phlébite fémorale ;

1 fragment d'épiphyse fémorale ;

1 fragment de surrénale ;

1 fragment de végétation endocardique.

Les auteurs se proposaient surtout « d'apprécier plus exactement, chez ces sujets atteints de tuberculose pulmonaire, la valeur démonstrative d'une inoculation positive » quant à la conclusion d'une lésion tuberculeuse correspondante. Ils ont donc pratiqué, concurremment à l'inoculation, des examens histologiques minutieux. Or, « si les reins présentaient souvent des lésions variables, banales presque toujours, la peau, le muscle, l'hypophyse, étaient histologiquement sains ». Sur les 110 inoculations, 63 ont été positives, 18 négatives, 29 douteuses (« les cobayes moururent dans des délais trop rapides pour qu'on pût établir s'ils étaient ou non tuberculisés »).

Voici le détail des résultats :

Sur les 14 fois où le caillot cardiaque (du ventricule gauche) fut inoculé, 11 fois l'inoculation fut positive. Dans les 3 autres cas, les animaux moururent prématurément.

Sur 40 inoculations de rein : 21 positives, 7 négatives, 12 douteuses. En réalité, à se reporter au tableau publié dans la thèse de LÉON KINDBERG on note que, pour 16 sujets sur 24, au moins un des cobayes fut tuberculisé ; que pour 2 sujets, les inoculations furent négatives complètement ; que pour 4, elles furent complètement douteuses ; pour 2,

négatives pour un rein, douteuses pour l'autre.

Sur 20 inoculations de peau (généralement prélevée sur la face antérieure d'un des deux bras) : 14 positives, 4 négatives, 2 douteuses.

Sur 20 inoculations de muscle (12 biceps, 6 masse lombaire, 2 droit antérieur de l'abdomen) : 11 positives, 3 négatives, 6 douteuses.

Sur 11 hypophyses : 3 positives, 3 négatives, 5 douteuses.

Sur les 24 cas, on en note 2 où toutes les inoculations (reins, peau, muscle, hypophyse) ont été négatives.

Par ailleurs, les auteurs ont fait des inoculations témoins à partir de 6 autopsies de sujets morts en chirurgie (pour chaque, 4 prélèvements : rein, peau, muscle, hypophyse). Ils obtinrent une seule inoculation positive : celle de la peau d'un sujet mort de kyste hydatique suppuré. Or, « dans ce cas, le protocole d'autopsie mentionne formellement la présence de lésions tuberculeuses actives au sommet du poumon droit et de granulations grises quasi confluentes sur la plèvre droite ».

En conséquence, AMEUILLE et KINDBERG concluent :

« 1^o Les inoculations au cobaye de fragments d'organe, prélevés, aussi méthodiquement que possible, à l'autopsie d'un tuberculeux pulmonaire sont le plus souvent positives. Il est donc hasardeux de tirer de cette seule constatation une conclusion sur

la nature, tuberculeuse ou non, des lésions d'apparence banale qu'ils peuvent présenter.

2^o. Ces résultats dépendent d'une dissémination bacillaire terminale qui peut être la cause et n'est pas l'effet de l'agonie ».

Nous verrons plus loin s'il convient de conserver l'absolu de ces conclusions, qui ne furent, au reste, point discutées, et devinrent, en quelque sorte, classiques.

Mais il convient de signaler que, dans sa très intéressante thèse sur le rein des tuberculeux, KINDBERG lui-même rapporte des faits qui vont précisément à l'encontre de la notion d'une bacillémie terminale constante ou quasi constante chez les tuberculeux pulmonaires (et d'ailleurs également à l'encontre de la fréquence et de l'ampleur de la bacillémie tout court). Il s'agit d'observations où l'inoculation au cobaye de tissu rénal fut *négative*, et qui concernent les cas suivants, très succinctement résumés ici :

Vo..., 44 ans, obs. 1. — Tuberculose bilatérale pulmonaire ulcéro-caséeuse, limitée aux poumons, fébrile, *ayant duré plus de 18 mois*. Reins prélevés 5 heures après la mort : pas de lésions histologiques de tuberculose.

INOCULATION NÉGATIVE.

No... Ca..., obs. 53. — « Phénomènes pulmonaires si aigus que l'on pense à une pneumonie ». Mort en 48 heures. Infiltration tuberculeuse aiguë du poumon, particulièrement riche en bacilles. Rein normal.

INOCULATION NÉGATIVE.

Pach..., obs. 77. — Méningite chez un malade jusque là en bon état. Mort en 5 jours. Rein normal.

INOCULATION NÉGATIVE.

Angèle S..., 21 ans, obs. 4. — Tuberculose chronique ulcéro-caséreuse bilatérale.

Durée 18 mois. — Amylose des organes, et du rein en particulier, lequel ne présente par ailleurs aucune lésion tuberculeuse.

INOCULATION NÉGATIVE.

Quen... 45 ans, obs. 5. — Malade depuis 18 mois. — tuberculose ulcéro-caséreuse bilatérale. Mort de méningite tuberculeuse.

INOCULATION DU REIN NÉGATIVE.

Lar... 43 ans, obs. 11. — Tuberculose chronique bilatérale scléro-caséreuse, localisée aux poumons. Reins : pas de lésions histologiques tuberculeuses.

INOCULATION NÉGATIVE.

Grat... 29 ans, obser. 12. — Tuberculose chronique bilatérale ulcéro-caséreuse. Reins : néphrite chronique non tuberculeuse.

INOCULATION NÉGATIVE.

KURT BROCK (1932), dans un important mémoire, a étudié, du point de vue de la présence du bacille de Koch, tant par les méthodes de l'histologie que par celles de la bactériologie, le foie, la rate et la moelle osseuse de tuberculeux pulmonaires, morts de leur tuberculose (c'est dire qu'il s'agissait de formes graves, largement évolutives). Il a trouvé 33 fois sur 78 des tubercules typiques dans la rate à l'examen

histologique, 21 fois sur 40 dans le foie, jamais sur 39 dans la moelle osseuse.

La culture lui a donné 17 cas positifs sur 38 pour la rate, alors qu'il n'a eu que 7 cas positifs sur 16 par l'inoculation. Il a eu 12 cultures de moelle osseuse positives et seulement deux cas de positifs sur 8 par l'inoculation. BROCK dit que si l'on compare les résultats de l'histologie et de la bactériologie on note *que partout où les tubercules ont leur structure le plus âgée, l'examen par les méthodes bactériologiques est négatif.*

En ce qui concerne le foie, l'auteur a examiné simultanément l'intestin, et conclut, d'après 40 cas, que, dans 10 % des cas seulement l'infection du foie s'effectue par la grande circulation, alors qu'elle est habituellement secondaire à celle de l'intestin, qui d'ailleurs ne la détermine pas nécessairement.

Il nous faut rapprocher de ces travaux celui de CHAUSSÉ (1917), qui a porté sur des tissus d'animaux spontanément infectés.

Cet excellent travail, qui contient un historique et une critique avisée des travaux antérieurs, a consisté en « recherches sur la virulence du muscle et des ganglions, apparemment sains, dans la tuberculose généralisée du bœuf et du porc ». L'auteur a inoculé 60 échantillons de muscle (18 pores, 42 bovins) : aucun des 209 cobayes inoculés (et ayant survécu un temps suffisant) n'a présenté de lésions tuberculeuses à l'autopsie. En ce qui concerne les

ganglions : deux cas positifs sur 9 pour les porcs ; 11 cas positifs sur 44 pour les bœufs.

De ces résultats, parallèles à ceux de JOEST, NOACK et LIEBRECHT (1907), S. ARLOING (1909), LINNENBRINCK (1909), H. J. SMIT (1909), l'auteur conclut que la tuberculose est vraiment surtout « *une maladie locale et qui tend à se localiser* ».

Il est superflu de faire remarquer que ces résultats, obtenus dans des cas de tuberculose généralisée, valent surtout par le grand nombre de cas négatifs.

*
* * *

Les documents intéressants sont fort rares en ce qui concerne la primo-infection, en dehors des examens anatomiques correspondants à des infections massives très semblables à celles qu'on réalise chez le cobaye par l'inoculation de doses importantes de bacilles de Koch, et qui, de ce fait, n'ont aucune portée générale.

Nous rapporterons seulement ici, de façon succincte, l'observation de LÉON BERNARD et M. LELONG concernant « un nourrisson mort en période anté-allergique, d'une affection intercurrente non tuberculeuse ». L'enfant avait, selon toutes les apparences, été contaminé entre la 3^e et la 6^e semaine de son existence (et il semble, d'après les conditions du contact, très intime, avec une femme dont l'expectoration était largement bacillifère, la tuberculose très grave, que le contagé ait eu toutes chances

d'être réalisé selon le mode d'une primo-infection par doses massives et répétées). Il est mort, ses réactions cutanées à la tuberculine étant négatives, à l'âge de 10 semaines.

A l'autopsie : aucune lésion macroscopique tuberculeuse, ni des viscères, ni des ganglions.

Trois cobayes inoculés respectivement avec un fragment de la rate, du foie, des ganglions mésentériques, ont, tous les trois, présenté des lésions de tuberculose typique généralisée, dans les délais habituels.

Les auteurs rapprochent cette observation des travaux déjà anciens de JOUSSET sur la bacillémie primitive du premier âge (en n'acceptant d'ailleurs pas l'interprétation de ce dernier) et surtout des résultats obtenus chez l'animal en expérience (par H. KRAUSE et WILLIS et J. VALTIS en particulier), et tendent, après l'évocation d'une « comparaison suggestive avec la syphilis », à penser que, de façon habituelle en période anté-allergique, après sa pénétration, le bacille tuberculeux se généralise dans l'organisme, et que « cette généralisation préexiste à l'éveil de la sensibilité tuberculinique et à l'édification de toute lésion locale. »

CHAPITRE III

LA DISPERSION BACILLAIRE, JUGÉE PAR L'ETUDE HISTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES ORGANES OU TISSUS PRÉLEVÉS POST-MORTEM (NOS RÉSULTATS PERSONNELS) (TECHNIQUES)

Nous nous sommes proposé, au début de ce travail, de juger quelle pouvait être l'importance de la dissémination bacillaire au cours de la tuberculose pulmonaire habituelle, telle qu'on l'observe en France, à ses diverses périodes. Et pour ce, nous avons recouru à l'ensemencement et à l'inoculation de fragments d'organes et de tissus prélevés à l'autopsie, avec tous les soins que peut inspirer le juste souci d'une aseptie minutieuse. L'examen histologique a été pratiqué parallèlement.

*
* * *

Nos recherches ont porté sur 21 sujets, tous hospi-

talisés et décédés dans le service de notre maître le Professeur R. DEBRÉ, à l'Hôpital Beaujon (service d'adultes tuberculeux et crèche spéciale de prophylaxie anti-tuberculeuse).

Ces 21 sujets comprennent : 6 adultes, 14 nourrissons, et un fœtus (extrait par césarienne post-mortem).

Les 6 adultes étaient des tuberculeux pulmonaires, dont 5 sont morts des progrès même de leur tuberculose, dont un est mort inopinément, à l'occasion d'un pneumothorax spontané à type suffocant.

Les 14 nourrissons comprennent : 7 primo-infectés à réactions tuberculiniques cutanées positives, et 7 enfants issus de mère tuberculeuse.

Parmi ces derniers, 3 ont été en contact avec le géniteur bacillifère, 4 n'ont eu aucun contact ; tous ont reçu à la naissance, selon les règles habituelles à son administration, le vaccin B. C. G.

*
* *

Pour pratiquer les prélèvements, nous avons fait usage d'outils (pinces à disséquer, scalpels, ciseaux), rigoureusement stériles. Nous en avons un nombre suffisant pour nous permettre d'en changer à chaque nouveau prélèvement sans que nous eussions à procéder à une stérilisation au cours de l'autopsie. La stérilisation était toujours effectuée, pour l'ensemble de notre matériel, à l'autoclave. Pour transporter

nos fragments d'organes, nous utilisions des boîtes de Pétri, ou des tubes de verre, stériles.

Les prélèvements concernant les organes abdominaux ont été pratiqués parfois sur les organes *in situ*, parfois sur les organes extirpés (après ligature des pédicules, pour éviter la souillure par du sang) et placés alors sur un champ stérile. Une cause d'erreur importante eut pu résulter de la contamination par la sérosité péritonéale, ce qui nous eut, au cas où nous eussions reconnu celle-ci bacillifère, imposé de pratiquer une cautérisation de la surface des organes. Mais, ni l'examen direct sur lame après coloration d'un culot de centrifugation par la méthode de ZIEHL-NEELSEN, ni la culture sur milieux de LÆWENSTEIN ou de PETRAGNANI modifié, ne nous ont jamais montré la présence de bacilles de Koch, sauf dans un seul cas (Jogu... Emilie), où il s'agissait d'une tuberculose micro et macro-nodulaire généralisée.

Les organes thoraciques, chez le nourrisson, nous les prélevions en masse, entre deux ligatures pratiquées avec du fil stérile, et nous les transportions, dans de grandes boîtes de verre spéciales, au laboratoire, où nous les disséquions avec les plus grandes garanties d'asepsie.

En ce qui concerne la récolte du caillot cardiaque, nous nous adressions au caillot du cœur droit, que nous extirpions après incision, avec des ciseaux stériles, du muscle préalablement flambé largement au bec Bunsen.

S'il existait un complexe primaire évident, nous ne

pratiquions de prélèvement que dans les lobes macroscopiquement intacts. Si au contraire, malgré une investigation soigneuse, nous ne pouvions déceler de lésions tuberculeuses ganglion-pulmonaires, nous prélevions, d'une part, les ganglions trachéo-bronchiques (lorsqu'ils étaient décelables, ce qui ne fut pas toujours), et, d'autre part, des fragments de parenchyme pulmonaire dans chacun des différents lobes.

Quant à l'encéphale, après aspiration avec une pipette Pasteur stérile, de liquide céphalo-rachidien pris dans un des ventricules latéraux, nous en prélevions un fragment *in situ*, généralement au lobe frontal gauche.

Naturellement, les autopsies étaient faites minutieusement, comme à l'habitude, et des coupes d'organes très nombreuses étaient pratiquées.

Enfin, en ce qui concerne les prélèvements destinés à l'examen histologique, nous les avons toujours pratiqués dans la zone contiguë à celle du prélèvement destiné aux recherches bactériologiques.

*
* *

Aux cas d'espèce près, le volume moyen de chaque fragment d'organe ou de tissu prélevé était d'environ 2 à 3 centimètres cubes. Nous les avons traités de la manière suivante :

Le fragment d'organe est porté dans un mortier contenant un peu de sable. Il est divisé en très menues

parties à l'aide de ciseaux fins. On le broie alors aussi complètement que possible. On traite par 2 à 3 centimètres cubes d'acide sulfurique à 15 % pendant un temps variant de 10 à 20 minutes, selon que le produit est plus ou moins suspect de contenir des germes banaux en quantité notable. A ce sujet, l'expérience nous a montré que le matériel d'autopsie est moins infecté qu'on pourrait *a priori* le craindre, si ce n'est toutefois en ce qui concerne le tissu pulmonaire, qui réclame, à coup sûr, un traitement prolongé par l'acide sulfurique.

Après action de l'acide, on ajoute deux gouttes de teinture de tournesol, puis on neutralise avec une solution de soude à 30 % jusqu'à obtention d'une teinte « lilas » spéciale qui correspond à $pH = 7,2$ ce qui permet la culture dans de bonnes conditions et également l'inoculation. Il est commode, pour obtenir plus facilement la teinte « lilas » idéale, d'user vers la fin de la neutralisation, de solutions de soude beaucoup moins fortes.

Il va sans dire que toutes ces opérations sont pratiquées au moyen de matériel stérile et avec toutes les précautions usuelles en bactériologie.

*
* *

Du liquide obtenu, on ensemence à raison d'un demi-centimètre cube environ par tube, 4 tubes de milieu de LÖWENSTEIN, en usant d'une pipette de calibre suffisant et en étalant bien le produit à la

surface du milieu. Si les tubes ainsiensemencés ne contiennent pas de liquide en excès, on peut les capuchonner immédiatement, et après les avoir paraffinés on les met à l'étuve à 38°, en position presque horizontale, sur des portoirs spéciaux.

Si, au contraire, il y a un excès de liquide, il convient de porter les tubes non capuchonnés à l'étuve pour 24, voire 48 heures. A ce moment, l'évaporation est suffisante. On paraffine.

Après l'ensemencement, on ajoute au liquide restant de l'eau physiologique stérile, en quantité telle qu'on ait en tout un volume de 8 centimètres cubes qu'on injecte alors, à raison de 4 centimètres cubes à chacun, à deux cobayes, par voie sous-cutanée, cuisse droite.

*
* *

En ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien et la bile, nous les avons simplementensemencés tels quels à raison de 1/2 centimètre cube par tube (4 tubes par échantillon), l'expérience nous ayant montré qu'ils ne sont pratiquement jamais infectés par les germes banaux.

*
* *

Nous avons conservé nos cultures à l'étuve à 38° pendant 10 à 12 semaines au minimum, souvent beaucoup plus longtemps.

Dans un certain nombre de cas, macroscopiquement négatifs, nous avons pratiqué le raclage de la surface, avant d'éliminer les tubes. Nous n'avons jamais, en procédant de la sorte, pu mettre en évidence des bacilles authentiques.

Un certain nombre de nos tubes (environ le 1/20), ont été infectés soit par des mycoses, soit par des germes microbiens banaux. L'infection par mycose n'est pas constamment gênante. Elle est souvent localisée et de maigre développement. Et il nous est arrivé de constater dans de tels tubes, ainsi envahis par une mycose, le développement de colonies de bacilles de Koch authentiques.

L'infection par les germes microbiens est le plus souvent désastreuse, en particulier quand il s'agit de germes liquéfiant. C'est toujours avec les cultures du tissu pulmonaire, constamment très infecté, que nous avons eu à déplorer de tels accidents.

Parfois, et non rapidement, mais en quinze, vingt jours, et plus, sur certains tubes se sont développées, et ceci particulièrement à partir des cultures de tissu encéphalique, des colonies ressemblant vraiment beaucoup aux colonies « S » du bacille tuberculeux.

A l'examen du frottis de ces colonies, on constate qu'elles sont constituées par des éléments de forme bacillaire, pouvant donner très exactement l'aspect du bacille tuberculeux, mais qui, tous, sont colorés en bleu par le ZIEHL-NEELSEN. D'autre part, quand on procède aux repiquages sur milieu à l'œuf, on obtient des cultures très rapides et très exubérantes

qui se différencient nettement des cultures de bacilles de Koch. Et enfin, la culture en est très facile sur gélose simple.

Si nous insistons ainsi sur de tels cas, c'est à cause du fait bien connu que souvent, à colorer par le ZIEHL-NEELSEN des colonies *jeunes* de bacilles de Koch rigoureusement authentiques, on obtient à côté de bacilles acido-alcoolo-résistants typiques, un nombre plus ou moins considérable d'éléments non acido-alcoolo-résistants.

Nos résultats positifs de culture s'entendent donc de résultats macroscopiquement positifs, ces colonies macroscopiques étant faites d'éléments bacillaires dont l'acido-alcoolo-résistance a été vérifiée. Nous avons toujours observé des colonies du type R, jamais du type S (terminologie de PÉTROFF), si ce n'est à partir du caillot cardiaque de Chauff... où il s'agissait d'ailleurs d'un bacille paratuberculeux. On verra en lisant les observations ci-dessous rapportées, les dates, assez largement variables, d'apparition des colonies.

Nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant d'en pratiquer la numération, ce qui, très grossièrement, est susceptible de suggérer le degré de la teneur en bacilles du produit cultivé.

*
* *

Nos cobayes ont été conservés au moins trois mois, et certains bien davantage. Quand il se produisait

une mort précoce nous procédions à un passage en injectant le broyat des organes de l'animal (ganglions inguinaux, rate, foie, broyés dans le même mortier), à deux cobayes neufs. Nous faisons d'ailleurs en même temps une culture (4 tubes) sur milieu de LÆWENSTEIN, à partir de ce même broyat.

Quand la survie des animaux était suffisante, nous les suivions durant leur existence, en appréciant le degré d'intumescence possible de leurs ganglions inguinaux correspondant au lieu d'inoculation, et, à partir de la 6^e semaine, par des intradermo-réactions à la tuberculine (1/10 de centimètre cube d'une solution au 1/10) répétées de deux en deux semaines.

A l'autopsie des animaux, soit morts naturellement, soit sacrifiés, nous n'avons fait état que des lésions classiques de la tuberculose dite du type VILLEMEN.

Toutefois, dans tous les cas où nous avons noté des hypertrophies ganglionnaires suspectes, nous avons pratiqué la recherche prolongée des bacilles acido-alcool-résistants sur les frottis de ces ganglions et de la rate.

Dans un certain nombre de cas (intra-dermo-douteuses, autopsie macroscopiquement négative), nous avons également procédé à la culture des organes.

*
* * *

Nos coupes ont été examinées, spécialement du

point de vue existence ou non de lésions tuberculeuses et de la présence du bacille de Koch.

Nous n'insisterons pas sur certaines lésions d'ordre banal, parfois accessoirement signalées.

CHAPITRE IV

LA DISPERSION BACILLAIRE JUGÉE PAR L'ÉTUDE HISTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES ORGANES OU TISSUS PRÉLEVÉS POST-MORTEM (NOS RÉSULTATS PERSONNELS CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES ADULTES)

Nous devons avant toute chose chercher à vérifier l'opinion émise par AMEUILLE et KINDBERG, à savoir qu'il existait quasi constamment et du moins avec une grande fréquence, une bacillémie terminale dont l'importance fût suffisante pour que des organes ou tissus éloignés et relativement épargnés à l'habitude, comme le tissu encéphalique ou le muscle, fussent à ce point riches en bacilles de Koch que leur inoculation au cobaye tuberculisât cet animal fort régulièrement, dans des délais habituels, et en déterminant des lésions importantes et typiques.

Il est bien évident que si cette thèse était exacte,

toute recherche fondée sur l'emploi du matériel d'autopsie était vouée par avance à une indiscutable inanité.

*
* *

Or, voici les résultats que nous avons obtenus à partir des prélèvements opérés chez 6 sujets adultes, atteints de tuberculose pulmonaire :

OBSERVATION I. — Jogu... Emilie, 27 ans.

Décédée le 1^{er} février 1933. Autopsie le 2.

Cultures et Inoculations le 2.

Tuberculose aiguë généralisée.

Début en octobre 1932, par pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse aiguë, apparue 6 mois après une grossesse et un accouchement normaux. Traitement par la crisalbine, d'abord intra-pleurale (0 gr. 15 le 24 octobre 1932 et à nouveau le 9 novembre), puis intra-veineuse (0 gr. 05 le 9 novembre). Le 13 novembre, érythème scarlatiniforme généralisé, avec éléments bucco-pharyngés, hyperthermie à 40°5, adénopathies multiples.

Le 21 novembre, l'éruption pâlit et desquamme par larges lambeaux. La température reste élevée, oscillante. La malade est abattue, stuporeuse, en proie à une toux quinteuse persistante.

Il n'y a jamais eu de signes encéphalo-méningés. Une P. L. pratiquée le 19 novembre a ramené un L. C. R. normal à tous égards.

Mort dans la cachexie.

A l'autopsie : Tuberculose micro et macro-nodulaire généralisée : poumons, rate, foie, reins, surrénales sont farcis de nodules caséeux.

Il existe des épanchements importants dans le péricarde, les plèvres (surtout gauche), le péritoine.

Le cerveau et les méninges sont d'aspect normal.

L'examen histologique ne montre pas de lésions tuberculeuses dans le cerveau, les méninges, le muscle, le ganglion inguinal.

Cultures et Inoculations 1^o CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT : *Culture positive*. — Au bout de 30 jours on compte 4 colonies pour les 4 tubes. Il s'agit d'un bacille virulent, type humain.

Inoculation positive. — les cobayes sont morts en 70 jours, présentant à l'autopsie des lésions de tuberculose généralisée typique.

2^o MUSCLE : *Inoculation positive*. — Les deux cobayes ont présenté une tuberculose typique généralisée, le premier étant mort au bout de 33 jours.

3^o GANGLION INGUINAL : *Culture positive*. — Au bout de 30 jours, on compte 178 colonies pour les 4 tubes.

4^o CERVEAU : *Inoculation positive*. — Les deux cobayes ont présenté une tuberculose typique, le premier étant mort au bout de 3 mois.

5^o DURE-MÈRE : *Inoculation positive*. — Un cobaye est mort prématurément de pseudo-tuberculose : l'autre a présenté une tuberculose généralisée typique (sacrifié au bout de quatre mois).

6^o L. C. R. : *Culture positive*. — Au bout de 30 jours on compte une colonie dans un des tubes.

7^o LIQUIDES PÉRITONÉAL, PLEURAL, PÉRICARDIQUE : *Cultures positives*. — Au bout de 30 jours on compte, par tube, environ 100 colonies.

En résumé : Tuberculose micro et macro-nodulaire généralisée.

Cependant intégrité anatomique, tant macro que microscopique de l'encéphale, du muscle, des ganglions périphériques.

Présence de bacilles de Koch partout :

Dans le caillot sanguin du cœur droit, dans le liquide céphalo-rachidien, dans le cerveau, le muscle, le ganglion inguinal, en contraste avec l'absence de lésions anatomiques.

Remarque : Le L. C. R. prélevé durant la vie (40 jours avant l'exitus) s'est montré alors stérile. *Culture et inoculation négatives.*

*
* *

OBSERVATION II. — Delaniz... Marthe, 18 ans 1/2.

Décédée le 26 décembre 1932. Autopsie le 27.

Cultures et Inoculations le 27.

Tuberculose pulmonaire aiguë, bilatérale, hyperpyrétique à grandes oscillations thermiques, revêtant, du triple point de vue clinique, radiologique, anatomique, l'aspect de la bronchopneumonie tuberculeuse aiguë (phtisie galopante des auteurs classiques).

Début, d'allure pneumonique, le 10 novembre 1932, 7 mois après une grossesse et un accouchement normaux.

Cliniquement on n'a jamais noté de symptômes d'atteinte des organes autres que le poumon. En particulier, pas de signes de la série encéphalo-méningée. Mort le 26 décembre 1932, après une agonic prolongée.

A l'autopsie : En dehors des lésions pulmonaires massives, on ne constate, à l'examen des différents viscères, aucune lésion tuberculeuse.

L'examen histologique des différents prélèvements ne montrent pas trace de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT. : a) *partie blanche : culture positive.* Au bout de 20 jours on compte une colonie dans un des tubes (sur six).

b) *partie rouge : culture positive.* — Au bout de 20 jours, on compte trois colonies dans trois tubes (sur six).

Ces bacilles (étudiés par le Dr SAENZ) étaient des bacilles virulents du type humain.

2^o FOIE : *culture négative*

3^o CERVEAU : *culture négative.*

4^o DURE-MÈRE : *culture négative*

5^o REIN : *culture négative.*

6^o PANCRÉAS : *culture négative.*

En résumé : Bronchopneumonie tuberculeuse aiguë.

Lésions anatomiques localisées aux poumons.

Présence de bacilles de Koch virulents dans le caillot sanguin du cœur droit (en quantité assez faible).

Stérité des organes.

*
* *

OBSERVATION III. — Mair... Andréa, 22 ans.

Décédée le 4 janvier 1933. Autopsie le 5.

Cultures et Inoculations le 5.

Tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséuse bilatérale. Début, en septembre 1930, par atteinte pleuro-parenchymateuse droite. Pneumothorax thérapeutique droit en décembre 1930. En septembre 1931, épanchement abondant, purulent, contenant de nombreux bacilles de Koch. En mars 1932, l'épanchement persiste, toujours bacillifère ; bilatéralisation de l'atteinte parenchymateuse par survenue d'un foyer inter-cléido-hilaire gauche ; oléothorax droit dit « désinfectant », crisalbine intraveineuse.

En novembre 1933, vomique huileuse, excavation sous-

claviculaire gauche ; refus du pneumothorax thérapeutique gauche.

Essaimage micro-nodulaire terminal dans le poumon gauche.

Cliniquement, en dehors de l'atteinte pulmonaire, légère hépatomégalie, un peu douloureuse ; pas de signes d'atteinte des autres organes. En particulier pas de signes encéphalo-méningés.

Mort après une agonie de longue durée.

A l'autopsie : En dehors des lésions pulmonaires, on ne décèle, à l'examen des différents organes, aucune lésion tuberculeuse.

L'examen histologique des différents organes prélevés ne montre pas trace de lésions tuberculeuses.

Cultures et inoculations 1^o CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT : *Culture et inoculation négatives.*

2^o FOIE : *Culture et inoculation négatives.*

3^o GANGLION INGUINAL : *Culture et inoculation négatives.*

4^o CERVEAU : *Culture et inoculation négatives.*

5^o DURE-MÈRE : *Culture et inoculation négatives.*

6^o REIN : *Culture négative.*

Inoculation positive. — Les deux cobayes ont présenté à l'autopsie des lésions de tuberculose généralisée typique (mort survenue au bout de 88 et 135 jours).

7^o SURRÉNALE : *Culture négative.*

Inoculation positive. — Les deux cobayes sont morts au bout de 50 jours, présentant des lésions ganglionnaires et spléniques tuberculeuses typiques.

En résumé. — Tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséuse bilatérale.

Lésions anatomiques localisées aux poumons.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérilité de la plupart des organes.

Présence de bacilles dans le rein et la surrénale, mise en évidence seulement par l'inoculation (culture négative) et contrastant avec l'absence de toute lésion tuberculeuse macro et microscopique.

OBSERVATION IV. — Dub... Fernand, 26 ans.

Décédé le 27 janvier 1933. Autopsie le 28.

Cultures et Inoculations le 28.

Tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséeuse bilatérale.

Terminaison dans la cachexie et l'hecticité ; phlébites des membres inférieurs ; adénopathies cervicales ; laryngite terminale.

Cliniquement, pas de signes d'atteinte des organes, en dehors de l'appareil respiratoire. Pas de signes encéphalo-méningés. Agonie de longue durée.

A l'autopsie : En dehors des lésions pulmonaires, pas de lésions tuberculeuses décelables.

L'examen histologique des différents organes prélevés ne montre pas trace de lésions tuberculeuses.

Culture et inoculations : 1° **CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT.** — *Culture positive.* — 28 jours après l'ensemencement, dans chacun des quatre tubes, on compte environ 70 colonies.

2° **MUSCLE :** *Culture et inoculation négatives.*

3° **GANGLION INGUINAL.** : *Culture négative.*

4° **CERVEAU :** *Culture et inoculation négatives.*

5° **DURE-MÈRE :** *Culture et inoculation négatives.*

6° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

7° REIN : *Culture négative.*

8° SURRÉNALE : *Culture et inoculation négatives.*

9° LIQUIDES PLEURAL, PÉRITONÉAL, PÉRICARDIQUE :
cultures négatives.

En résumé : Tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséeuse, bilatérale.

Lésions anatomiques localisées aux poumons.

Présence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit, et ce, en quantité très notable.

Stérilité des organes.

Remarque : La recherche du bacille de Koch dans le sang, pratiquée pendant la vie (3 décembre 1932, soit 55 jours avant l'exitus), d'une part au moyen de l'inoculation (deux cobayes), d'autre part par hémoculture selon la technique de LÆWENSTEIN, avait été *négative*.

OBSERVATION V. — Léon... Paul, 57 ans.

Décédé le 7 février 1933. Autopsie le 8.

Cultures et Inoculation le 8.

Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale ulcéro-caséeuse, sur un fond de fibrose ancienne.

Laryngite tuberculeuse terminale.

Pas de signes encéphalo-méningés.

A l'autopsie : Tuberculose micro et macro-nodulaire bilatérale, dominant au poumon droit où il existe de la conglomération des lésions aux 2/3 supérieurs avec excavation. Symphyse marquée à droite. Aspect normal des autres organes.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés ne montre pas de lésions tuberculeuses.

Cultures et inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT : *Culture et inoculation négatives.*
2^o MUSCLE : *Culture et inoculation négatives.*
3^o GANGLION INGUINAL : *Culture et inoculation négatives.*
4^o CERVEAU : *Culture et inoculation négatives.*
5^o DURE-MÈRE : *Culture et inoculation négatives.*
6^o LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*
7^o SÉROSITÉ PÉRICARDIQUE : *Culture négative.*

En résumé : Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale, fibro-caséeuse.

Lésions anatomiques limitées aux poumons.

Absence de bacilles dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérité des organes.

OBSERVATION VI. — Artam... Dimitri, 33 ans.

Décédé le 30 janvier 1933. Autopsie le 31.

Cultures et Inoculations le 31.

Tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséeuse droite (avec lésions très discrètes à gauche).

Bon état général. Pneumothorax artificiel impossible à droite (symphyse). Crisalbine intraveineuse.

Mort inopinée et rapide, à l'occasion d'un pneumothorax spontané gauche, d'allure suffocante.

Cliniquement, rien à signaler quant à l'atteinte des autres appareils.

A l'autopsie : En dehors des lésions pulmonaires caséo-ulcéreuses droites, du pneumothorax gauche, de très discrètes lésions (quelques nodules, en partie calcifiés, du lobe supérieur) du poumon gauche, rien à signaler pour les autres organes.

L'examen histologique des différents fragments d'or-

ganes prélevés ne montre aucune lésion tuberculeuse.

Cultures et inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT. — *Culture et inoculation négatives.*

2^o MUSCLE : *Culture et inoculation négatives.*

3^o CERVEAU : *Culture et inoculation négatives.*

4^o DURE-MÈRE : *Culture et inoculation négatives.*

5^o REIN : *Culture négative.*

6^o SURRÉNALE : *Culture négative.*

7^o LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

8^o SÉROSITÉ PÉRICARDIQUE : *Culture négative.*

En résumé : Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale, ulcéro-caséuse à droite, à déterminations minimales à gauche, n'ayant pas été directement cause de la mort.

Lésions anatomiques localisées aux poumons.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérité des organes.

Sur 40 prélèvements, cultivés et inoculés, on obtient 10 résultats positifs. Du point de vue de la technique, il faut noter que dans deux cas (obs. Mair... Andréa, rein et surrénale) l'inoculation fut positive alors que la culture était négative.

Sur les 10 résultats positifs, 6 appartiennent à l'observation Jogu... Emilie, où la dissémination bacillaire était prodigieusement marquée et évidente du point de vue anatomo-clinique.

Si l'on retranche cette observation, il ne reste que 4 résultats positifs pour 34 essais, ce qui est bien peu, si l'on veut bien se souvenir que, à l'exception de

Artam..., tous les sujets sont morts des progrès de leur tuberculose.

Une anomalie difficile à expliquer est la présence de bacilles dans le caillot cardiaque de Delan... et de Dub... Fernand, alors que tous les organes étaient stériles. Peut-être s'agit-il de bacilles apportés par du sang ayant reflué des poumons vers le cœur, post-mortem, à l'occasion des manipulations que subit le cadavre, ou de celles que subissent les organes thoraciques durant l'autopsie ? Cette hypothèse mécaniste ne contredirait aucunement à l'opinion des auteurs (H. POPPER, BODART et SCHINDLER, KURT BROCK, ABT, LANG, RABINOWITSCH-KEMPNER, PALTALUF, A. SAENZ), qui, ayant cultivé ou inoculé le sang de cadavre, et ayant eu un pourcentage de réussite plus grand qu'avec le sang prélevé durant la vie, pensent que c'est presque exclusivement dans les cas de tuberculose miliaire généralisée et dans ceux où les lésions tuberculeuses ont été très importantes et cause de la mort, que l'on a des résultats positifs.

De toute sorte, des résultats obtenus dans cette première série de cultures et d'inoculations, nous pensons pouvoir tirer deux conclusions :

1^o Il n'y a pas habituellement de bacillémie terminale chez les tuberculeux pulmonaires.

2^o Chez les tuberculeux adultes (tuberculose pulmonaire habituelle), les organes et tissus périphériques ne contiennent généralement pas de bacilles de Koch, ou en contiennent si peu que la culture et

l'inoculation au cobaye en soient négatives, de même qu'est négatif l'examen histologique, ce qui entraîne la conviction que la bacillémie tuberculeuse est exceptionnelle, et, selon toute vraisemblance, au cas qu'elle vienne à se produire, fugace et de densité médiocre.

CHAPITRE V

LA DISPERSION BACILLAIRE JUGÉE PAR L'ÉTUDE HISTO-BACTÉRIOLOGIQUE DES ORGANES OU TISSUS PRÉLEVÉS POST-MORTEM. (NOS RÉSULTATS PERSONNELS CHEZ LES NOURRISSONS PRIMO-INFECTÉS OU ISSUS DE PARENTS TUBERCULEUX)

Voici d'abord l'observation de :

Melch..., Fœtus de 7 mois 1/2, extrait par césarienne post-mortem, le 20 mars 1933.

Cultures et Inoculations le 20 mars 1933.

La mère, Melch... Suzanne, 22 ans, présentait une tuberculose pulmonaire chronique bilatérale, fibro-caséuse excavée, avec laryngite tuberculeuse. Tentative de traitement par le pneumothorax artificiel bilatéral au 5^e mois de la grossesse : brides des sommets, rendant le pneumothorax inefficace ; constitution rapide d'épanchements pleuraux ; survenue d'une granulie pharyngo-amygdalienne ; mort (à 7 mois 1/2 du début de la grossesse).

A l'autopsie : Mère. — Tuberculose pulmonaire bilatérale : spéléonques aux sommets, amarrés de tous côtés par des systèmes adhérentiels puissants. Essaimage nodulaire dans tout le parenchyme pulmonaire.

Liquide louche abondant dans chaque plevre.

Péricardite séro-fibrineuse.

Foie, rate, reins très congestionnés, sans lésions tuberculeuses apparentes à la coupe.

Fœtus. — Placenta ne présentant pas de lésions tuberculeuses macroscopiques.

Liquide amniotique abondant.

Congestion généralisée des viscères (et particulièrement de l'encéphale) sans lésions tuberculeuses macroscopiquement décelables.

L'examen histologique ni du placenta, ni des différents organes prélevés, n'a montré aucune lésion tuberculeuse.

Cultures et inoculations : 1^o PLACENTA. — *Culture positive.*

Un mois après l'ensemencement on compte dans chacun des tubes ensemencés un très grand nombre de colonies (plus de 100).

Inoculation positive. — Un des cobayes est mort le 18 avril 1933 (29 jours après l'inoculation) dont le ganglion inguinal droit, correspondant au lieu d'inoculation sous-cutanée, était hypertrophié et hémorragique. Le frottis de ce ganglion montre la présence d'innombrables bacilles acido-résistants. L'autre cobaye a présenté dans les délais habituels une tuberculose généralisée typique.

2^o CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT : *Culture et inoculation négatives.*

3^o POUMON : *Culture et inoculation négatives.*

4° GANGLIONS TRACHÉO-BRONCHIQUES : *Culture et inoculation négatives.*

5° MUSCLE : *Culture négative.*

6° RATE : *Culture négative.*

7° FOIE : *Culture négative.*

8° REIN : *Culture négative.*

9° SURRÉNALE : *Culture négative.*

10° CERVEAU : *Culture négative.*

11° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

En résumé : Fœtus de 7 mois 1/2, extrait par césarienne post-mortem, chez une femme décédée de tuberculose pulmonaire bilatérale excavée avec atteinte laryngopharyngée.

Présence de très nombreux bacilles de Koch, typiques et virulents, dans le placenta, malgré l'absence de toute lésion tuberculeuse macro ou microscopique de ce dernier.

Stérilité de tous les organes fœtaux.

On voit que notre observation est tout à fait comparable à celle de HAMM et SCHRUMPF (1907), citée par M. LELONG dans sa thèse.

Ces auteurs ont rapporté l'observation d'une femme tuberculeuse morte au 7^e mois d'une grossesse : ils purent déceler le bacille tuberculeux dans le sang maternel ; les inoculations du placenta au cobaye furent positives, quoiqu'on n'y pût mettre en évidence aucune lésion tuberculeuse macro ou microscopique. Or, l'enfant n'était pas contaminé (toutes les coupes histologiques étaient négatives ; 16 inoculations de viscères au cobaye furent négatives).

*
* *

Voici maintenant les résultats, complètement négatifs, des cas (7 observations : 60 prélèvements), où nous avons cherché à déceler la dispersion bacillaire chez des enfants à cuti-réaction négative :

OBSERVATION I. — Chauff... René.

Né le 16 janvier 1933.

Entré à la Crèche le 9 février 1933.

Décédé le 23 février 1933 (à l'âge de 38 jours).

Autopsie le 24.

Cultures et inoculations le 24.

Antécédents familiaux : Père en bonne santé.

Mère tuberculeuse ancienne, traitée par le pneumothorax artificiel.

Antécédents personnels. — Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Poids à la naissance : 3.400 grammes. Placenta : 620 grammes.

A reçu du vaccin *B. C. G.* à la naissance.

Contacts furtifs avec sa mère.

Cuti-réaction à la tuberculine : *négative*.

A l'entrée. — Poids : 3.900 grammes ; température normale ; pas de troubles digestifs.

Examen clinique négatif.

Examen radiologique négatif.

Le 18 février, élévation thermique à 39° ; troubles digestifs importants (diarrhée, vomissements) ; chute pondérale marquée. A l'examen : rien aux poumons ; rien à la gorge ; rien aux oreilles.

Le 22 février, les troubles continuent et s'accroissent.

Le 23, visage cyanosé ; dyspnée ; mort.

A l'autopsie : Tous les organes sont d'aspect sensiblement normal ; on ne met nulle part en évidence la moindre lésion tuberculeuse.

Ni les ganglions médiastinaux, ni les ganglions mésentériques, ne sont hypertrophiés.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a pas montré de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : DANS LE CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT. : La culture a décelé un *bacille paratuberculeux* :

Culture facile à la température ordinaire, se pigmentant en rose ; aucune action pathogène pour les animaux du laboratoire (cobaye, lapin, poule).

2° TOUTES LES AUTRES CULTURES ET INOCULATIONS ONT ÉTÉ NÉGATIVES (ni bacille virulent, ni B. C. G.) :

POUMON, MUSCLE, RATE, FOIE, BILE, REIN, SURRÉNALE, GANGLION INGUINAL, CERVEAU, DURE-MÈRE, L. C. R.

OBSERVATION II. — Le Blanch... Guy.

Né le 10 août 1933.

Entré à la Crèche le 6 septembre 1933.

Décédé le 20 septembre 1933 (à l'âge de 41 jours).

Autopsie le 21.

Culture et inoculation le 21.

Antécédents familiaux : Père en bonne santé.

Mère tuberculeuse pulmonaire, à expectoration bacillifère.

Antécédents personnels : Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Poids à la naissance : 2.720 grammes.

A reçu du B. C. G.

Contact intime et permanent, avec sa mère, de la naissance à l'âge de 27 jours.

Cuti-réactions négatives, le 14 septembre et le 19 (veille de la mort).

A l'entrée : Enfant chétif, pâle, amaigri ; troubles digestifs ; fièvre à 38°. Au bout de quelques jours, présente en outre des signes de broncho-pneumonie.

Mort le 20 septembre dans l'hypothermie.

A l'autopsie : Foyers disséminés de broncho-pneumonie ; congestion généralisée de tous les viscères.

Pas de lésions tuberculeuses.

Pas d'hypertrophies ganglionnaires, ni trachéo-bronchiques, ni mésentériques.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a montré en aucun point de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : TOUTES NÉGATIVES (ni bacille virulent, ni B. C. G.). GANGLIONS, T. B., POUMON, MUSCLE, RATE, FOIE, REIN, GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES, GANGLION INGUINAL, CERVEAU, L. C. R., TESTICULE.

OBSERVATION III. — Schat... Emilienne.

Née le 26 septembre 1933.

Entrée à la crèche le 20 octobre 1933.

Décédée le 29 octobre 1933 (à l'âge de 33 jours).

Autopsie le 30.

Cultures et inoculations le 30.

Antécédents familiaux : Père bien portant.

Mère tuberculeuse pulmonaire, à expectoration bacillifère.

Antécédents personnels : Née à terme, après grossesse et

accouchement normaux. Poids à la naissance 2.400 grammes. Placenta 315.

A reçu du B. C. G.

Contact intime et permanent, avec sa mère, de la naissance au 23^e jour.

A l'entrée : Aucun signe pathologique.

Cuti-réaction négative.

Radiographie négative.

Du 20 au 27 octobre, l'enfant prend du poids régulièrement et reste apyrétique.

Le 28 la courbe de poids fléchit brusquement.

Mort le 29, sans raison cliniquement apparente.

A l'autopsie : Aspect normal des poumons et des viscères.

Les ganglions trachéo-bronchiques ne sont pas décelables. Les ganglions mésentériques ne sont pas hypertrophiés.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a pas montré de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : INOCULATIONS ET CULTURES TOUTES NÉGATIVES (ni bacille virulent, ni B. C. G.) :

POUMONS, GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES, RATE, FOIE, GANGLION INGUINAL, CERVEAU.

OBSERVATION IV. — Ad... Maurice.

Né le 30 janvier 1933.

Entré à la crèche le 26 février 1933.

Décédé le 8 mars 1933 (à l'âge de 37 jours).

Autopsie le 10.

Cultures le 11.

Antécédents familiaux : Mère tuberculeuse pulmonaire, gravement atteinte.

Antécédents personnels : Né à terme.

Poids à la naissance 2. 900 grammes.

A reçu du vaccin B. C. G.

Aucun contact.

Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

A l'entrée : — *Hérédo-syphilis évidente* et d'allure très grave.

Rien de spécial par ailleurs.

Malgré le traitement antisyphilitique, chute de poids et mort le 8 mars.

A l'autopsie : Pas de lésions tuberculeuses des différents organes. Les ganglions trachéo-bronchiques, ni les mésentériques ne sont hypertrophiés.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a rien montré, en dehors des lésions imputables à l'hérédo-spécificité.

Cultures toutes négatives : (ni bacille virulent, ni B. C. G.) : POUMONS, GANGLIONS T. B., RATÉ, FOIE, BILE, REIN, SURRÉNALE, CERVEAU, LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN, LIQUIDE PÉRITONÉAL.

OBSERVATION V. — Le Jeu... Colette.

Née le 4 octobre 1933.

Entrée à la crèche le 5 octobre 1933.

Décédée le 19 octobre 1933 (à l'âge de 15 jours).

Autopsie le 20.

Cultures et inoculations le 20.

Antécédents familiaux : Père bien portant.

Mère tuberculeuse pulmonaire, depuis 1921 (forme fibreuse, hémoptoïque).

4 frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels : Née à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Poids à la naissance : 3.800 grammes. Placenta : 740 gr.

Séparation immédiate.

A l'entrée : Aspect normal.

Reçoit aux 6^e, 8^e, 10^e jours, du virus-vaccin B. C. G.

Vers le 8^e jour, la chute pondérale s'amorce, la fièvre s'allume, des troubles digestifs s'installent et l'enfant meurt au 15^e jour, sans cause cliniquement bien établie.

A l'autopsie : Poumons et viscères d'aspect normal.

Les ganglions trachéo-bronchiques ne sont pas décelables.

Les ganglions mésentériques sont un peu hypertrophiés.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a montré la présence d'aucune lésion tuberculeuse.

Cultures et Inoculations toutes négatives : (ni bacille virulent, ni B. C. G.).

CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT, POUMON, RATE, FOIE, REIN, GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES, CERVEAU.

OBSERVATION VI. — Despes... Christiane.

Née le 18 mars 1933.

Entrée à la crèche le 18 mars 1933.

Décédée le 19 avril 1933 (à l'âge de 32 jours).

Autopsie le 20 avril.

Cultures et inoculations le 20.

Mère tuberculeuse pulmonaire à expectoration bacillifère.

Grossesse et accouchement normaux. Naissance à terme.

Poids à la naissance 3. 800 grammes. Placenta 500 gr.

Séparation immédiate : *aucun contact*.

B. C. G., les 22, 24, 26 mars (doses habituelles).

Bel enfant, ne présentant rien d'anormal.

Mais, malgré l'élevage au lait de femme, pas de prise de poids, puis, même, chute pondérale, en même temps que s'installaient (8 avril) fièvre et troubles digestifs, avec déshydratation rapide.

A l'autopsie : Congestion de l'ensemble des viscères.

Pas de lésions tuberculeuses.

Pas de ganglions trachéo-bronchiques décelables.

Pas d'intumescence des ganglions mésentériques.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a pas montré de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : TOUTES NÉGATIVES (ni bacille virulent, ni B. C. G.) :

CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT, POUMONS, MUSCLE, RATE, FOIE, SURRÉNALE, CERVEAU.

OBSERVATION VII. — Le Baq... Roland.

Né le 1^{er} juin 1933.

Entré à la crèche le 1^{er} juin 1933.

Décédé le 15 juillet 1933 (à l'âge de 46 jours).

Autopsie le 16 juillet.

Cultures et inoculations le 16 juillet.

Antécédents familiaux : Père en bonne santé.

Mère tuberculeuse pulmonaire, à expectoration bacillifère.

Antécédents personnels : Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Séparation immédiate. A reçu du B. C. G.

Elevage difficile.

Mort le 15 juillet (les cuti-réactions tuberculiniques étant demeurées négatives) avec parotidite terminale.

A l'autopsie : Congestion des viscères.

Pas de lésions tuberculeuses.

Pas de ganglions trachéo-bronchiques décelables.

L'Examen histologique des différents fragments d'organes prélevés n'a montré la présence d'aucune lésion tuberculeuse.

Cultures et inoculations : TOUTES NÉGATIVES (ni bacilles virulents, ni B. C. G.) :

CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT, POUMON, RATE, FOIE, REIN, SURRÉNALE, CERVEAU, TESTICULE.

*
* *

Nous n'avons donc eu que des résultats négatifs chez ces enfants issus de mère tuberculeuse, et à réactions tuberculiniques négatives.

En ce qui concerne ceux qui n'ont pas subi de contact infectant, rien d'étonnant à cela. On sait combien est exceptionnelle la transmission héréditaire de la tuberculose.

Il est possible, d'autre part, que, malgré l'intimité du contact, les enfants séparés après deux à trois semaines aient échappé à l'infection.

Par contre, nous avons été surpris de ne jamais obtenir de cultures de B. C. G.

Il est possible qu'il faille imputer cet échec à la nécessité où nous étions de faire subir à notre matériel d'autopsie un traitement un peu prolongé par l'acide sulfurique. On sait, en effet, que le B. C. G. est relativement sensible à cette action.

*
* *

Voici enfin, les résultats que nous avons obtenus chez 7 enfants primo-infectés dont les trois premiers sont morts de leur tuberculose, les 4 derniers, selon toute vraisemblance, à l'occasion d'affections intercurrentes :

OBSERVATION I. — Blanch... Fernand.

Né le 23 mai 1932.

Entré à la crèche le 7 septembre 1932.

Décédé le 29 décembre, à l'âge de 7 mois.

Autopsie le 30 décembre.

Cultures et inoculations le 30.

Antécédents familiaux : Mère en bonne santé.

Père mort à Cochon, le 10 juillet 1932, de tuberculose pulmonaire chronique.

Antécédents personnels : Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Poids à la naissance : 3. 500 grammes.

A reçu du B. C. G., mais est resté en contact intime et permanent, avec son père, tout le premier mois.

Depuis le 24 juillet, touse, ne prend pas de poids, présente fréquemment des poussées thermiques à 39°.

Cuti-réaction à la tuberculine : positive le 12 août (soit moins de 3 mois après la naissance).

A l'entrée : Enfant pâle et amaigri, dont le poids va rester stationnaire ou baisser jusqu'à la mort.

Toux fréquente, rauque, désagréable, qui persistera également jusqu'à la mort. Par moments petites crises dyspnéiques.

La fièvre est très peu marquée : de temps à autre seulement on note une élévation thermique à 38°5 ou 39°.

A droite, l'auscultation du poumon montre, en avant et en arrière, la présence de quelques râles bulleux à bulles moyennes. Le retentissement de la toux est désagréable.

La radiographie montre dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit une ombre homogène, traduisant un volumineux foyer ganglio-parenchymateux.

Rien à signaler par ailleurs, en dehors de la survenue, le 3 novembre d'un pneumothorax spontané partiel du sommet droit, résorbé en partie le 6 décembre, invisible le 27.

A l'autopsie : 1° THORAX : Pas de liquide dans les plèvres, ni dans le péricarde. Cœur normal.

Poumon gauche : lobe inférieur splénisé ; lobe supérieur normal.

Poumon droit : lobes supérieur et moyen densifiés, adhérents à la paroi thoracique. En décollant le lobe supérieur, on le déchire, ouvrant ainsi une cavité anfractueuse, creusée en plein tissu caséeux, sans paroi propre. A la coupe, les deux lobes supérieur et moyen sont caséifiés en masse, le lobe supérieur étant le siège de la vaste excavation déjà signalée.

Ganglions trachéo-bronchiques : volumineux ganglions latéro-trachéo-bronchiques droits, caséeux, non ramollis.

2° ABDOMEN : Péritoine d'aspect normal, ne contenant pas de liquide. Foie, rate, reins, surrénales, ne présentant rien de particulier. Volumes et poids dans les limites du normal. Pas de lésions tuberculeuses visibles.

Les ganglions mésentériques ne sont pas hypertrophiés.

3^o ENCÉPHALE ET MÉNINGES : Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique a montré l'existence de lésions tuberculeuses dans :

LE FOIE : « congestionné, infiltré d'assez nombreux petits flots inflammatoires arrondis, dont quelques-uns commencent à se caséifier, avec, parfois, formations de cellules géantes. »

LE REIN : « dans la zone des tubes contournés, quelques granulations tuberculeuses pluri-folliculaires, avec début de caséification centrale. »

LE GANGLION INGUINAL : « nodules tuberculeux conglomérés. »

Cultures et inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT : *culture négative.*

2^o FOIE : *culture positive.*

43 jours après l'ensemencement, on compte, dans chacun des 4 tubes, de 30 à 38 colonies.

3^o GANGLION INGUINAL : *culture positive.*

43 jours après l'ensemencement, on compte 10 colonies dans un des tubes.

4^o CERVEAU : *culture positive.*

43 jours après l'ensemencement, on compte une colonie dans chaque tube.

5^o DURE-MÈRE : *culture positive.*

55 jours après l'ensemencement, on compte une colonie dans un des tubes.

6^o REIN : *culture négative.*

7^o SURRÉNALE : *culture négative.*

En résumé : Primo-infection d'emblée évolutive et très grave.

Lésions ganglio-pulmonaires droites, la lésion pulmonaire ayant revêtu le type de la caséose massive des deux lobes supérieur et moyen, avec excavation du lobe supérieur.

Pas de lésions macroscopiques des organes, mais lésions histologiques tuberculeuses du foie, du rein, du ganglion inguinal.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Présence de bacilles dans le foie, le ganglion inguinal, le cerveau, la dure-mère.

Remarque : *Le sang*, et le *L. C. R.* prélevés pendant la vie (le 14 décembre 1932, soit 15 jours avant la mort) ont donné lieu chacun à : *culture et inoculation = négatives.*

OBSERVATION II. — Basq... Denise (obs. aimablement communiquée par le Dr R. BROCA).

Née le 3 novembre 1930.

Entrée à la Crèche le 4 janvier 1932.

Décédée le 21 février 1932, à l'âge de 15 mois 1/2.

Autopsie le 22 février.

Inoculations le 23 février.

Antécédents familiaux : Mère en bonne santé.

Père mort de tuberculose pulmonaire le 19 juillet 1931.

Toussait et crachait.

Autres enfants : deux, en préventorium.

Antécédents personnels : Née à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Poids à la naissance : 3.770 grammes. Nourrie au sein, a bien poussé.

N'a pas reçu de B. C. G.

Contact intime et permanent, de la naissance à l'âge de 8 mois 1/2 avec le père.

Cuti-réaction à la tuberculine : *positive* (faite la première fois à 8 mois 1/2, à l'hôpital Bretonneau).

A l'entrée : (4 janvier).

Enfant de belle apparence. Poids : 10 kilogrammes. A 13 dents.

Commence à parler.

Tousse un peu, voix légèrement voilée.

Température à 37°5-37°8.

Examen clinique négatif.

Radiographie : ombre dense occupant tout le lobe supérieur gauche avec une image claire vraisemblablement spéléonquaire.

Evolution : Rapidement, arrêt de la prise de poids, puis chute pondérale.

A partir du 26 janvier, la fièvre s'allume, qui va demeurer oscillante entre 38° et 40°.

Sur la radiographie du 26 janvier, on note la bilatéralisation de la tuberculose pulmonaire, qui donne des signes cliniques d'auscultation.

On n'a jamais noté d'autres atteintes tuberculeuses cliniquement perceptibles. En particulier, la rate n'a jamais paru augmentée de volume.

Les bacilles de Koch, recherchés dans les selles à plusieurs reprises, sans succès, ont été décelés seulement le 18 février, par le tubage gastrique.

La cuti-réaction est demeurée positive le 17 février (4 jours avant la mort).

Une rachicentèse pratiquée le 16 février ramena un liquide à tous égards normaux.

L'enfant mourut le 21 février, cachectique, cyanosée et dyspnéique.

A l'autopsie : 1° THORAX : Présence dans la plèvre gauche de liquide purulent assez abondant et de fausses-membranes.

Poumon gauche : lobite supérieure caséeuse excavée ;

essaimage, dans le reste du parenchyme, de nodules caséeux.

Poumon droit : Les lobes supérieurs sont le siège également d'un essaimage de nodules caséeux. Le lobe inférieur est simplement congestionné.

Ganglions trachéo-bronchiques : énormes et caséeux.

Cœur et Péricarde : aspect normal.

2° ABDOMEN : *Adénopathies mésentériques* importantes, caséuses, surtout marquées vers la région iléo-cœcale. Pas de lésion apparente de la muqueuse intestinale.

Foie : augmenté de volume, congestionné, atteint de dégénérescence graisseuse.

Rate de volume normal. On note à la coupe un petit tubercule.

Reins et Surrénales d'aspect normal.

3° ENCÉPHALE ET MÉNINGES : d'aspect normal.

Inoculations : 1° MUSCLE : *inoculation positive*.

Les 3 cobayes inoculés sont devenus tuberculeux dans les délais habituels.

2° FOIE : *inoculation positive* (un seul cobaye sur trois).

3° GANGLION INGUINAL : *inoculation positive* chez les 3 cobayes.

4° CERVEAU : *inoculation positive* un seul cobaye sur trois.

5° OVAIRE : *inoculation positive* chez les 3 cobayes.

6° PEAU : *inoculation négative* chez les 3 cobayes.

En résumé : Primo-infection évolutive, ayant entraîné la mort.

Lésions nodulaires disséminées surtout marquées aux poumons, mais intéressant également la rate.

Résultats positifs de toutes les inoculations (sauf pour la peau).

OBSERVATION III. — Hin... Louise.

Née le 13 septembre 1932.

Entrée à la Crèche le 16 juin 1933.

Décédée le 26 juin 1933 (à l'âge de 9 mois 1/2).

Autopsie le 27 juin.

Cultures et Inoculations le 27 juin.

Antécédents familiaux : Mère tuberculeuse pulmonaire, très gravement atteinte.

Antécédents personnels : Née à terme, après grossesse et accouchement normaux.

N'a pas reçu de B. C. G. à la naissance.

Contact intime et permanent avec sa mère tuberculeuse, de la naissance à l'entrée à la crèche (9 mois).

A l'entrée : Poids 4.800 grammes. Examen clinique de l'appareil respiratoire négatif.

Radiographie (du 22 juin) = opacité ronde homogène à la partie inférieure du champ droit. Pas de ganglions visibles.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Par ailleurs, Kératite phlycténulaire de l'œil droit, en voie de cicatrisation.

Evolution : Mort rapide, le 26 juin, après trois jours d'un syndrome cholériforme avec hyperthermie, vomissements, déshydratation, chute pondérale.

A l'autopsie : 1° THORAX : Pas d'épanchements pleuraux.

Poumon droit : le lobe inférieur est en partie hépatisé ; le lobe moyen est le siège d'un foyer de broncho-pneumonie tuberculeuse (une noix environ).

On note un essaimage très marqué de granulations sous-pleurales.

Poumon gauche : A la partie inférieure, granulations sous-pleurales (moins nombreuses qu'à droite).

Les ganglions trachéo-bronchiques sont hypertrophiés, la plupart d'aspect lardacé à la coupe, certains caséux.

2^o ABDOMEN : Pas d'ascite, ni de granulations péritonéales.

Ganglions mésentériques hypertrophiés, non caséeux, mais d'aspect lardacé et hémorragique.

Foie congestif.

Rate de volume sensiblement normal, mais présentant à la coupe 2 tubercules macroscopiques de la grosseur d'une petite lentille environ.

Reins et Surrénales d'aspect normal.

3^o ENCÉPHALE ET MÉNINGES : Congestionnés. Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique des différents fragments d'organes prélevés a donné les résultats suivants :

1^o POUMON : a) *lobe inférieur droit* :

« Les coupes du fragment de poumon le montrent envahi par un nombre élevé de nodules tuberculeux, plus ou moins arrondis. Le centre de certains de ces nodules est caséifié, avec tendance au ramollissement, les autres sont riches en cellules épithélioïdes, en voie d'organisation fibreuse. Autour de la partie centrale de ces nodules, se disposent d'innombrables follicules conglomérés, très riches en cellules géantes bacillifères.

En dehors de ces foyers tuberculeux, le parenchyme pulmonaire apparaît excessivement congestionné. Les vaisseaux et les capillaires sont dilatés par des globules, souvent même, les alvéoles apparaissent en partie comblés par de l'œdème et du sang. »

En résumé : « Granulie pulmonaire congestive ».

b) *lobe inférieur gauche* :

Les lésions infiltrant ce lobe sont identiques aux lésions du lobe inférieur droit.

2^o GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES. Ils sont « infiltrés par des nodules tuberculeux tendant à se conglomérer ».

3^o RATE congestionnée, elle est « infiltrée par quelques nodules tuberculeux fibro-caséux ».

4^o FOIE. Lésions comparables à celles de la rate.

5^o CERVEAU, GANGLION INGUINAL, MUSCLE, REIN, SURRÉNALE, PANCRÉAS, OVAIRE :

Ne présentent pas trace de lésions tuberculeuses.

Cultures et Inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT : *Culture négative.*

2^o MUSCLE : *Culture et inoculation négatives.*

3^o FOIE : *Culture négative. Inoculation positive* très discrète et lente tuberculisation. Un cobaye sacrifié au bout de 5 mois présentait seulement des adénopathies inguinales, lombaires et trachéo-bronchiques, dont le frottis a montré la présence de rares bacilles.

4^o BILE : *Culture négative.*

5^o REIN : *Culture et inoculation négatives.*

6^o SURRÉNALE : *Culture et inoculation négatives.*

7^o GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES : *Culture négative. Inoculation positive.* Tuberculisation très lente des cobayes, comme pour le foie.

8^o GANGLION INGUINAL : *Culture et inoculation négatives.*

9^o CERVEAU : *Culture et inoculation négatives.*

10^o LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

11^o OVAIRE : *Culture et inoculation négatives.*

En résumé : Primo-infection ayant entraîné la mort.

Lésions macroscopiques et microscopiques semblant récentes (granulie) aux poumons, anciennes dans le foie, la rate, les ganglions mésentériques. Intégrité des autres organes.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérilité des organes ne présentant pas de lésions histologiques.

Virulence *faible* des ganglions mésentériques et du foie.

OBSERVATION IV. — Jos... Gilbert.

Né le 27 septembre 1932.

Entré à la Crèche le 25 février 1933.

Décédé le 17 mars 1933 (à l'âge de 5 mois et 18 jours).

Autopsie le 18 mars.

Cultures et Inoculations le 18.

Antécédents familiaux : Mère bien portante.

Père tuberculeux pulmonaire, gravement atteint, à expectoration très riche en bacilles de Koch.

Autres enfants (à part son jumeau Christian : obs. V) : un enfant né à terme, n'ayant vécu que 5 minutes ; une fausse couche de trois mois.

Antécédents personnels : Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Jumeau : né le premier.

Poids à la naissance : 3.020 grammes.

N'a pas reçu de B. C. G.

Allaitement artificiel (lait de vache).

Contact intime et permanent, pendant 4 mois, avec son père.

La cuti-réaction à la tuberculine, pratiquée au dispensaire de Montreuil, le 8 février 1933, était *positive*.

A l'entrée : Tousse depuis huit jours. Coryza, toux rauque, râles de bronchite dans toute l'étendue des deux champs pulmonaires. Pas de troubles digestifs. Végétations adénoïdes. Rachitisme léger. Craniotabès. Poids : 5.500 gr.

Température : 37°8.

Rien à signaler par ailleurs à l'examen des divers appareils. Pas de splénomégalie. Pas d'adénopathies.

Cuti-réaction tuberculinique positive le 26 février.

Evolution : Le 7 mars, légère chute de poids, température à 38° ; rien aux oreilles ; pas de signes physiques à

l'examen de l'appareil respiratoire ; pas de splénomégalie.
Radiographie normale.

Le 11 mars, on note une déshydratation très marquée.
La chute pondérale a atteint 1.000 grammes.

Le 13 mars, le mauvais état général s'accroît.

Le 14 mars, on pratique une P. L. qui donne issue à un liquide normal à tous égards.

Le 15 mars, radiographie normale.

Le 16 mars, mort dans la cachexie.

A l'autopsie : 1° THORAX. Les ganglions des groupes péribronchiques et hilaires sont hypertrophiés, hémorragiques, caséo-purulents, ceci à droite comme à gauche.

Aux poumons, on note :

a) à droite, à la partie supérieure, postérieure, et interne, du lobe inférieur, un *nodule* de 8 à 10 millimètres de diamètre, caséo-purulent, dont le frottis montre la présence d'innombrables bacilles de Koch.

b) à gauche, dans le lobe inférieur, et particulièrement dans la région parascissurale, des lésions micro-nodulaires dont certaines sont à la limite de la visibilité, *semblant irradier excentriquement à partir d'un ganglion du hile.*

2° ABDOMEN : Aspect normal des viscères, et des ganglions mésentériques. Pas de granulations sur la séreuse.

3° ENCÉPHALE ET MÉNINGES : Aspect congestionné. Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique en dehors des lésions pulmonaires, n'a montré aucune trace de tuberculose dans les différents fragments d'organes prélevés.

Cultures et inoculations : 1° CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT : *culture et inoculation négatives.*

2° MUSCLE : *culture négative.*

3° RATE : *culture positive* : au bout de 36 jours, on compte 3 colonies pour 4 tubes.

Inoculation positive, le premier cobaye est mort au bout de 37 jours, présentant une tuberculose de type Villemin, mais assez discrète.

4° FOIE : *culture négative*.

5° BILE : *culture négative*.

6° REIN : *culture négative*.

7° SURRÉNALE : *culture négative*.

8° GANGLION INGUINAL : *culture négative*.

9° CERVEAU : *culture et inoculation négatives*.

10° L. C. R. : *culture négative*.

En résumé : Primo-infection évolutive (propagation semble-t-il d'un poumon à l'autre par l'intermédiaire d'un relai adénopathique).

Pas de lésions macroscopiques des organes périphériques.

Intégrité microscopique de ces mêmes organes.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérilité des organes, sauf de la rate.

Remarque : Le L. C. R., prélevé durant la vie (14 mars 1933, soit 4 jours avant la mort) a donné lieu à : *culture négative*.

OBSERVATION V. — Jos... Christian.

Né le 27 septembre 1932.

Entré à la Crèche le 16 février 1933.

Décédé le 28 février 1933 (à l'âge de 5 mois).

Autopsie le 1^{er} mars.

Cultures et Inoculations le 1^{er} mars.

Antécédents familiaux : Mère bien portante.

Père tuberculeux pulmonaire, gravement atteint, à expectoration très riche en bacilles de Koch.

Antécédents personnels : Né à terme, après grossesse et accouchement normaux.

Jumeau : né le second. (Voir obs. Jos... Gilbert).

Poids à la naissance : 2.250 ; Placenta 880.

N'a pas reçu de B. C. G.

Allaitement artificiel (lait de vache).

Contact intime et permanent, de la naissance au 1^{er} février 1933 (4 mois) avec son père.

La Cuti-réaction pratiquée au dispensaire de Montreuil, le 8 février 1933, était *positive*.

A l'entrée : Poids 5.100 (à 4 mois 1/2). Température 37°5.

Pas de troubles digestifs. Adénoïdes très volumineuses.

Rachitisme léger.

Examen clinique négatif : ne tousse pas, pas de matité, pas de signes d'auscultation ; pas d'adénopathies ; pas de splénomégalie...

Cuti-réaction positive le 18 février.

Examen radiologique (scopie et graphie) *rigoureusement négatif*.

Evolution : La température, jusqu'au 20 février, reste entre 37° et 38°. A partir du 20, elle devient irrégulière, et pousse des crochets vers 39°.

Surtout, la courbe pondérale qui, jusqu'au 20, montait lentement, s'infléchit brusquement, et, du 21 au 26, la perte de poids est de 600 grammes, la déshydratation profonde.

L'examen clinique ne montre rien qui explique nettement cette atteinte de l'état général. La radiographie est négative. L'examen des oreilles ne montre pas la présence d'otite.

La chute pondérale persiste, l'enfant prend un aspect misérable et meurt le 28 février, après avoir présenté quelques mouvements convulsifs de la face.

A l'autopsie : 1° THORAX. Pas de lésions grossières.

Zone suspecte, un peu splénisée et congestionnée, du lobe supérieur gauche.

Au hile gauche, un ganglion, correspondant à ce territoire, est légèrement hypertrophié (un petit pois à peine) non caséifié.

Par ailleurs, aspect entièrement normal, et du restant du parenchyme pulmonaire, et du médiastin (pas d'autres ganglions décelables).

2° ABDOMEN : Tout est d'aspect normal, en particulier les ganglions mésentériques.

3° ENCÉPHALE ET MÉNINGES : Aspect normal. Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique en dehors du complexe ganglio-pulmonaire, n'a montré la présence de lésions tuberculeuses que dans le tissu rénal. *Le rein* « un peu congestionné, présente, dans sa couche glomérulaire, quelques très rares petits foyers tuberculeux tout à fait au début ».

Les autres organes ne présentent pas trace de lésion tuberculeuse.

Cultures et Inoculations : 1° POUMON (zone suspecte du lobe supérieur gauche).

Inoculation positive : Le premier cobaye est mort au bout de 2 mois, présentant une adénite inguinale caséreuse, dont le frottis a montré de très nombreux bacilles acido-alcool-résistants.

Le second cobaye, sacrifié au bout de 3 mois, présentait une tuberculose généralisée type Villemin.

2° GANGLION HILAIRE GAUCHE : *Culture positive*. — Au bout de 35 jours, environ 100 colonies par tube.

Inoculation positive : Le premier cobaye est mort de tuberculose généralisée typique au bout de 49 jours.

3° CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT : *Culture et inoculation négatives*.

- 4° MUSCLE : *Culture négative.*
- 5° RATE : *Culture et inoculation négatives.*
- 6° FOIE : *Culture négative.*
- 7° BILE : *Culture négative.*
- 8° REIN : *Culture négative.*
- 9° SURRÉNALE : *Culture négative.*
- 10° GANGLION INGUINAL : *Culture négative.*
- 11° CERVEAU : *Culture négative.*
- 12° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

En résumé : Primo-infection à la période initiale de l'édification macroscopique du complexe primaire, et qui ne semble pas avoir été la cause de la mort.

Lésions ganglio-pulmonaires gauches, très discrètes.

Pas de lésions macroscopiques des organes.

Lésion histologique tuberculeuse discrète du rein ; intégrité des autres organes.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérité des organes périphériques.

OBSERVATION VI. — Foy... Solange.

Née le 4 avril 1932.

Entrée à la crèche le 11 octobre 1932.

Décédée le 8 mai 1933 (à l'âge de 13 mois).

Autopsie le 9.

Cultures et inoculations le 9.

Antécédents familiaux : Père bien portant.

Mère, 23 ans, malade depuis 1 an environ : tuberculose pulmonaire bilatérale et laryngite tuberculeuse.

Grand-père maternel mort de tuberculose pulmonaire.

Autres enfants : un mort à 17 jours, d'affection indéterminée.

Antécédents personnels : Née à terme. Poids à la naissance : 3.000 grammes.

N'a pas reçu de B. C. G.

Allaitement maternel pendant 3 mois et 1/2, puis allaitement artificiel (lait condensé).

Prise de poids régulière.

Depuis 10 jours environ, fébricule et toux légère.

Contact intime et permanent, de la naissance à 6 mois, avec sa mère.

La *cuti-réaction tuberculinique*, pratiquée le 10 octobre, est positive.

A l'entrée : Enfant de bel aspect, ne pesant pas tout à fait le poids moyen correspondant à son âge.

L'examen clinique ne fournit aucun signe pathologique, ni à l'examen de l'appareil respiratoire, ni à l'exploration des autres organes.

La radiographie montre un foyer parenchymateux, para et sus-hilaire droit, se révélant par une ombre assez peu homogène, occupant la partie inférieure du 1/3 supérieur du poumon droit. On note également une ombre ganglionnaire importante latéro-trachéo-bronchique droite.

Evolution : Jusqu'à la mort, aucun changement notable quant au foyer tuberculeux ; jamais aucun signe clinique ; aucun changement sur les différents films radiographiques.

La courbe thermique a été maintes fois troublée par des élévations de la température à 39° ou au-dessus, ce qui semble avoir été en rapport avec des poussées d'adénoïdite.

Trois semaines environ avant l'exitus, l'état général a décliné, le poids fléchi, la température demeurant au-dessus de 39°.

L'examen le plus minutieux ne montre en dehors de la tuberculose pulmonaire, que l'existence d'une adénoïdite apparemment non compliquée (l'examen laryngé et otique fut pratiqué à plusieurs reprises par le spécialiste).

Quelques jours avant la mort, un ensemencement de la gorge, pratiqué par esprit de système, permit de mettre en évidence des bacilles diphtériques moyens, qui se montrèrent *virulents* pour le cobaye.

Malheureusement, la sérothérapie intervint trop tard.

A l'autopsie : 1^o THORAX. — Léger épanchement séro-hématique dans la plèvre droite.

A la partie antéro-inférieure du lobe supérieur du poumon droit, il existe une zone hépatisée présentant des nodules caséeux de la taille d'une noisette, entourés par du tissu dur à la coupe.

Aux lobes moyen et inférieur droits, on ne note rien de particulier. De même, au poumon gauche.

Ganglions trachéo-bronchiques. A droite : gros ganglion (une grosse noix) latéro-trachéo-bronchique, caséeux.

Ganglions sus-bronchiques importants, caséeux.

Ganglions du hile hypertrophiés, non caséeux.

A gauche : on note un ganglion hilair, peu augmenté de volume, mais caséeux.

2^o ABDOMEN : Tout est d'aspect normal, en particulier les ganglions mésentériques.

3^o ENCÉPHALE ET MÉNINGES : Aspect normal. Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique : Des différents fragments d'organes prélevés n'a montré de lésions tuberculeuses que. *dans la rate*, qui présentait : « quelques îlots en voie de caséification, avec quelques cellules géantes bacillifères »

L'examen de la lésion pulmonaire droite de primo-infection a montré :

« De vastes foyers caséeux, calcifiés en certains points, ayant déterminé autour d'eux des réactions inflammatoires sclérosantes formant une sorte de coque épaisse, dans laquelle on rencontre un certain nombre de follicules primitifs

centrés par une cellule géante bacillifère. Autant qu'il est possible de juger sur le fragment soumis à l'examen, ces lésions folliculaires semblent fuser dans le parenchyme pulmonaire. »

Cultures et Inoculations : 1^o POU MON : On a inoculé et cultivé le produit de broyage de fragments des lobes pulmonaires inférieur droit, supérieur gauche, inférieur gauche, *anatomiquement normaux*.

a) *Lobe inférieur du poumon droit :*

Culture négative.

Inoculation négative.

Le 16 septembre, c'est-à-dire plus de 4 mois après l'inoculation, on a constaté que l'intradermotuberculation donnait lieu à la production d'un faible épaissement. A cause de cet épaissement suspect, après avoir sacrifié, le 26 septembre, les cobayes, qui ne présentaient aucune lésion macroscopique, on préleva les ganglions inguinaux, la rate et le foie, de l'un et de l'autre ; on procéda, à partir de ces organes ensemble broyés, à :

Culture négative.

Inoculation négative.

b) *Lobe supérieur gauche :*

Culture et inoculation négatives.

c) *Lobe inférieur gauche :*

Culture et inoculation négatives.

2^o **CAILLOT SANGUIN DU CŒUR DROIT :** *Culture et inoculation négatives.*

3^o **MUSCLE :** *Culture négative.*

4^o **RATE :** *Inoculation positive.*

Le premier cobaye est mort de tuberculose généralisée typique en trois mois.

5^o **FOIE :** *Inoculation négative.*

6^o **BILE :** *Culture négative.*

7^o **REIN :** *Culture négative.*

8° SURRÉNALE : *Culture négative.*

9° GANGLIONS MÉSENTÉRIQUES : *Inoculation négative.*

10° GANGLION INGUINAL : *Culture négative.*

11° CERVEAU : *Inoculation négative.*

12° L. C. R. : *Culture négative.*

13° OVAIRE : *Culture négative.*

14° SÉROSITÉ PÉRITONÉALE : *Culture négative.*

En résumé : Primo-infection d'allure peu évolutive, ne semblant pas avoir été la cause de la mort, qui paraît plutôt devoir être imputée à l'action insidieuse d'une adénoïdite diphtérique.

Lésions ganglio-pulmonaires droites, la lésion pulmonaire semblant être de très faible activité.

Pas de lésions macroscopiques des organes.

Lésion histologique tuberculeuse de la rate ; intégrité des autres organes.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

En dehors des localisations macroscopiques (adénopathies médiastinales et foyer pulmonaire du lobe supérieur droit) et microscopiques (rate) des lésions tuberculeuses, stérilité complète des organes, y compris les lobes pulmonaires inférieur droit, supérieur et inférieur gauches.

Remarque : Le *L. C. R.* prélevé pendant la vie (le 23 janvier 1933, soit 3 mois et 1/2 avant la mort) a donné lieu à : *Culture et inoculation négatives.*

OBSERVATION VII. — Piqu... Raymond.

Né le 26 mars 1931.

Entré à la crèche le 15 octobre 1932.

Décédé le 15 avril 1933 (à l'âge de 2 ans).

Autopsie le 16.

Cultures et inoculations le 16.

Antécédents familiaux : Père en bonne santé.

Mère fatiguée depuis une grossesse (la 3^e). Hémoptysie en janvier 1931, étant alors enceinte de Raymond. En avril 1931, on constate la présence de bacilles de Koch dans les crachats. Lésions pulmonaires bilatérales.

Autres enfants : Paul, 7 ans : Adénopathie trachéo-bronchique (?).

1 fille décédée à 6 mois $4/2$.

1 fausse-couche de 5 mois $1/2$.

Antécédents personnels : Né au 8^e mois de la grossesse.

Poids à la naissance : 2 kilogs.

Allaitement maternel pendant 6 semaines, puis allaitement artificiel (lait condensé).

Bronchite à 8 mois, suivie de broncho-pneumonie.

Varicelle à 10 mois. Coqueluche à 13 mois.

Otite gauche un mois avant l'entrée à la Crèche.

Contact, intime et permanent, avec sa mère, pendant les deux premiers mois de sa vie. Puis contact deux fois par semaine de 2 à 8 mois, c'est-à-dire jusqu'en décembre 1932, date à laquelle la mère est envoyée au Sanatorium.

Une *cuti-réaction* à la tuberculine pratiquée en juillet 1931 (l'enfant ayant à peine 4 mois) était *positive*.

A l'entrée : Enfant maigre (pèse 6 kg. 800 à 18 mois), pâle, hypotrophique. Hypotonie musculaire.

Ne marche pas. Ne parle pas.

Pas de signes de rachitisme.

Adénoïdien manifeste (ronflement intense). Ecoulement de l'oreille gauche.

Température aux environs de 38°.

L'examen clinique du thorax montre une base thoracique élargie. Il n'y a pas de signes pathologiques à l'auscultation des poumons, ni à la percussion.

Rien d'autre à signaler à l'examen complet. En particulier foie et rate sont de dimensions normales.

La radiographie des poumons montre l'existence, à la partie moyenne du poumon droit, d'une plage d'ombre non homogène, parahilaire, se continuant avec une ombre sus-hilaire latéro-bronchique droite d'interprétation difficile correspondant peut-être à une adénomégalie.

Le 2 novembre. — L'attention est attirée vers la possibilité d'une réaction méningée par un ensemble de petits signes : vomissements en jet, 2 ou 3 fois par jour, depuis 48 heures ; constipation légère ; alternatives de rougeur et de pâleur du visage. Il n'y a, par contre, aucune modification du pouls et de la respiration ; pas de tension de la fontanelle.

Une ponction lombaire donne issue à un liquide céphalo-rachidien clair, contenant 24 leucocytes par millimètres cubes (lymphocytose pure). La recherche du bacille de Koch a été négative.

Le 9 novembre. — Depuis le 2, l'état est stationnaire. On a noté quelques vomissements. Il n'y a pas à proprement parler de signes de méningite.

La ponction lombaire ramène à nouveau un liquide absolument limpide, contenant 27 leucocytes par millimètres cubes (éléments mononucléés, surtout lymphocytes). La recherche du bacille de Koch est à nouveau infructueuse.

Le 19 novembre. — Liquide céphalo-rachidien clair. Cytologie normale (2, 4 éléments blancs par millimètres cubes).

Le 28 novembre. — L'enfant continue à vomir de temps à autre.

Liquide céphalo-rachidien normal.

Le Bordet-Wassermann et le Hecht pratiqués dans le sang sont négatifs.

Le 6 décembre. — Peu de changements.

Auscultation des poumons négative.

Ce qui frappe surtout c'est l'hypotrophie considérable.
Retard psycho-moteur manifeste.

Sur la radiographie des poumons on ne note pas d'augmentation du foyer parenchymateux du poumon droit (il y aurait plutôt un certain degré de « nettoyage »). L'image latéro-trachéale droite signalée sur la première radiographie n'est pas visible. Il est très douteux qu'il se soit agi d'une image ganglionnaire.

Le 12 janvier 1933. — Otite gauche, spontanément ouverte.

Par ailleurs, état identique

Le 16 janvier. — Gonflement amygdalien et adénoïdien considérable, gênant la respiration (cornage).

Le 18 janvier. — Liquide céphalo-rachidien normal (aspect, albuminose, cytologie). Réaction de Bordet-Wassermann négative.

Le 19 janvier. — Ablation des amygdales (totale à gauche, partielle à droite) et grattage des végétations adénoïdes. On institue un traitement par le sulfarsénol.

Le 13 mars. — Même état : même hypotonie musculaire ; même retard psycho-moteur ; persistance du ronflement ; persistance de l'écoulement otitique à gauche. La radiographie pulmonaire montre une régression notable du foyer parenchymateux droit.

Le 29 mars. — Liquide céphalo-rachidien normal à tous égards.

Le 30 mars. — Température à 39°. Auscultation pulmonaire normale. Gorge rouge. Coryza. L'écoulement otitique gauche persiste.

Le 14 avril. — Altération très marquée de l'état général. Fièvre à 41°. Sueurs. Refroidissement des extrémités. Dyspnée. A l'auscultation pulmonaire, quelques gros ronchus disséminés ; pas de signes de foyer.

Pouls à 160, petit et mou.

Pas de signes méningés. Pas de signes de mastoïdite.

Liquide céphalo-rachidien normal.

Mort.

A l'autopsie : 1^o THORAX. — Pas de liquide dans les plèvres. Un peu dans le péricarde.

Cœur d'aspect normal.

Poumon droit très adhérent, surtout à sa partie moyenne. On doit le sculpter. Il est dense, élastique à la pression, dur à la coupe, surtout à la partie moyenne. On ne note pas, même à la partie moyenne, à l'endroit du foyer ayant donné lieu à l'ombre constatée sur les films radiographiques, de lésions caséeuses grossièrement évidentes. On a l'impression d'avoir affaire à un bloc cicatriciel.

Poumon gauche. : Œdème à la coupe. Pas de lésions tuberculeuses.

Ganglions trachéo-bronchiques. : Nombreux ganglions hypertrophiés (une grosse noisette) dont la plupart sont caséeux. D'autres sont seulement congestifs.

2^o ABDOMEN. — Foie, rate, reins, surrénales ne présentent rien de spécial. Pas de lésions tuberculeuses.

Les ganglions mésentériques ne sont pas hypertrophiés.

3^o ENCÉPHALE ET MÉNINGES. — Pas de lésions tuberculeuses.

L'examen histologique du cerveau, du foie, du rein, de la surrénale, du ganglion inguinal n'a montré aucune lésion tuberculeuse.

L'examen d'un fragment de la lésion pulmonaire droite a montré « un vaste foyer de sclérose péri-bronchique, dans lequel on trouve quelques nodules caséeux, en grande partie calcifiés et très enkystés. A la périphérie de ces foyers anciens, on voit quelques follicules tuberculeux giganto-cellulaires ».

Cultures et Inoculations : 1^o CAILLOT SANGUIN DU VENTRICULE DROIT : *Culture et inoculation négatives.*

2° FRAGMENT DE POUMON PRÉLEVÉ A DISTANCE DU FOYER :

Culture négative.

3° RATE : *Culture et inoculation négatives.*

4° FOIE : — *Culture négative.*

5° MUSCLE : — *Culture et inoculation négatives.*

6° GANGLION INGUINAL : *Culture négative.*

7° CERVEAU : *Culture et inoculation négatives.*

8° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : *Culture négative.*

9° REIN : *Culture négative.*

10° SURRÉNALE : *Culture négative.*

11° BILE : *Culture négative.*

12° LIQUIDES PÉRITONÉAL ET PÉRICARDIQUE. : *Cultures négatives.*

En résumé : Primo-infection tuberculeuse pulmonaire en voie de guérison, chez un grand hypotrophique, grand adénoïdien, otitique chronique, arriéré psycho-moteur, mort d'affection aiguë mal déterminée, et ayant présenté 4 mois avant la mort un épisode méningé lymphocytaire, cryptogénétique et curable.

Lésions tuberculeuses uniquement ganglio-pulmonaires et en voie de régression.

Absence de bacilles de Koch dans le caillot sanguin du cœur droit.

Stérilité des organes.

Remarques : 1° LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN prélevé pendant la vie 19 janvier 1933, soit 3 mois avant l'exitus) a donné lieu à : *Culture et inoculation négatives.*

2° LE SANG prélevé durant la vie (Dr R. BROCA), le 27 octobre 1932, a donné lieu à : *Inoculation positive.*

Intra-dermo-réaction à la tuberculine positive, le 11 mai 1933, soit 6 mois après l'inoculation, chez un seul des deux cobayes. L'autre est demeuré indemne.

Mort du cobaye tuberculisé le 31 juillet 1933 (soit 9 mois après l'inoculation).

A l'autopsie : Lésions de tuberculose généralisée, sans chancre d'inoculation.

Sur 70 prélèvements, cultivés et inoculés, on obtient 13 résultats positifs. Dans deux cas (observ. Hin... Louise), l'inoculation fut positive (tuberculation lente) alors que la culture était négative. Dans 2 cas (observ. Blanch... et Jos... Christian), la culture a été négative alors que l'examen histologique avait montré des lésions tuberculeuses. Il s'agissait dans les deux cas de cultures de rein.

Sur les 13 résultats positifs, 11 appartiennent aux observations Basq... Denise, Blanch... Fernand, et Hin... Louise, où il s'agit de primo-infections dont le développement a entraîné la mort, et qui comportaient des lésions tuberculeuses généralisées dans les deux premiers cas. Si l'on ne considère que les 4 dernières observations, il reste 2 résultats positifs seulement pour 46 essais.

*
* *

Deux observations nous paraissent particulièrement importantes, celles de Jos... Christian et de Jos.. Gilbert. C'étaient, on l'a vu, 2 jumeaux, nés de mère bien portante, mais demeurés, de la naissance à l'âge de 4 mois, en contact avec le père atteint de tuberculose pulmonaire très grave et dont l'expectoration était largement bacillifère. La cuti-réaction pratiquée à l'âge de 4 mois et 8 jours était, chez les

deux, positive. Ces deux enfants, soumis à l'allaitement artificiel, adénoïdiens, rachitiques, sont morts en état de cachexie et de déshydratation. Il ne semble pas, surtout pour Christian, que la tuberculose ait été la cause de la mort.

Christian est mort le premier, à l'âge de 5 mois. On a vu qu'il ne présentait comme lésions tuberculeuses ganglio-pulmonaires, rien d'autre qu'une zone un peu splénisée du lobe supérieur gauche, dont l'inoculation au cobaye fut positive, et, au hile gauche, un tout petit ganglion, non caséeux, dont la culture et l'inoculation furent également positives. Les ganglions médiastinaux n'étaient pas hypertrophiés par ailleurs. Les ganglions mésentériques étaient indemnes.

Il semble bien qu'on se soit trouvé là en présence d'un complexe primaire à une phase très précoce de son organisation.

Dans ce cas, toutes les cultures et inoculations d'organe ont été négatives.

Cependant, on a pu noter l'existence de lésions histologiques tuberculeuses discrètes au rein.

Il s'est donc produit une migration bacillaire précoce, mais tellement faible que les organes habituels « d'arrêt » comme la rate et le foie se sont montrés stériles.

Le jumeau Gilbert a vécu 18 jours de plus. Il présentait des lésions ganglio-pulmonaires très importantes : au lobe inférieur droit, un nodule caséeux (le chancre d'inoculation), au lobe inférieur gauche

des lésions micro-nodulaires très fines, semblant irradier à partir d'un ganglion du hile. Tous les ganglions médiastinaux étaient pris, hypertrophiés, hémorragiques, caséo-purulents.

Là, l'examen histologique n'a montré aucune lésion des organes périphériques. L'examen bactériologique a montré la stérilité de tous, sauf de la rate, dont la culture et l'inoculation ont été positives. La culture a permis de dénombrer, pour 4 tubes, 3 colonies seulement ce qui, pour autant qu'on puisse inférer conclusion de ce fait, semblerait indiquer une bacillhistie modeste, qui par ailleurs irait bien avec la stérilité des autres organes, laquelle suppose que la ou les décharges bacillémiques ont été de faible intensité. On doit souligner par contre que l'inoculation a tué le cobaye en 37 jours avec des lésions généralisées (discrètes) ce qui témoigne en faveur de la virulence marquée du bacille en cause. L'extension locale rapide au poumon opposé est un argument qui plaide dans le même sens.

Les observations de ces deux jumeaux nous paraissent être de ces « observations privilégiées » qui permettent des conclusions non dépourvues de fermeté.

Elles vont à l'encontre de la doctrine de la bacillémie primitive, précédant, à la période anté-allergique, l'édification du complexe primaire.

*
* *

Pendant l'évolution du complexe primaire, la

bacillémie semble en rapport avec la gravité de la primo-infection.

Il est vraisemblable qu'il y a, au cours de toute primo-infection un peu importante, (susceptible de donner des signes radiologiques), des décharges bacillémiques dont la fréquence et l'ampleur varient dans le sens même de la gravité du cas considéré. C'est ce qui nous paraît ressortir de nos observations. Mais il est également vraisemblable que la perméabilité du foyer pulmonaire dure peu : que, d'autre part, les décharges bacillémiques, quand elles sont faibles et peu fréquentes, sont incapables à créer des foyers périphériques, et que les bacilles fixés par les tissus, probablement surtout par ceux riches en cellules du système réticulo-endothélial, y sont petit à petit détruits.

Pour la justification de telles propositions, nous renvoyons à nos observations, et, entre autre, à celles de Foy... Solange (complexe primaire peu évolutif : seule la rate contient des bacilles ; les autres organes, et même les autres lobes pulmonaires, n'étant pas bacillifères, dans les conditions de nos recherches), et de Picq... Raymond (primo-infection presque guérie : aucun des organes n'est bacillifère, et cependant le sang prélevé 5 mois 1/2 avant la mort a tuberculisé le cobaye, pauvrement il est vrai, et en 9 mois).

CHAPITRE VI

LA DISPERSION BACILLAIRE CHEZ LE COBAYE PRIMO-INFECTÉ PAR VOIE TRACHÉALE AU MOYEN D'UNE DOSE MINIME DE BACILLES VIRULENTS

Les travaux de JEANNEL (1888), OEHLECKER, Ch. DELÉPINE, BRETON, MASSOL et DUHOT (1913) au laboratoire de CALMETTE, L. BERNARD, R. DEBRÉ et L. BARON (1914), A. KRAUSE seul ou avec H. WILLIS, Hosomi, ont mis hors de doute la réalité de la bacillémie chez l'animal inoculé par voie sous-cutanée.

Dans ces conditions, la bacillémie est d'autant plus fréquente et plus durable que les bacilles sont plus virulents et que la dose inoculée a été plus forte.

Elle est d'ailleurs intermittente (la voie intra-veineuse seule semblant donner une bacillémie permanente), même au prix d'injections massives (1 milligramme).

Mais ce qui doit le plus retenir l'attention c'est la

précocité de la dispersion bacillaire, qui précède de beaucoup l'édification de toute lésion locale.

C'est ce qui ressort en particulier des expériences de KRAUSE et WILLIS et de J. VALTIS. Avec des inoculations massives (1 milligramme) par voie sous-cutanée, on constate qu'au 4^e jour, tous les organes sont virulents. Lorsqu'on inocule une dose mille fois plus faible (0 mgr. 001), l'infection des organes n'est réalisée qu'au 5^e jour.

Dans un mémoire très important « sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale », A. BOQUET, J. VALTIS et A. SAENZ ont repris l'étude de ces faits.

En inoculant une dose massive par voie sous-cutanée (3 milligrammes), ils ont pu mettre en évidence la bacillémie dès la 45^e minute, d'abord très peu marquée, puis rapidement croissante.

En inoculant par la même voie 0 mgr. 001 de bacilles, ils ont trouvé le sang virulent seulement au 6^e jour, les organes seulement au 9^e jour, à l'exception d'une fois où la rate fut virulente à la 26^e heure, ce qui implique que quelques éléments bacillaires puissent pénétrer dans la circulation sanguine au début de l'infection.

En ce qui concerne la voie trachéale :

« Lorsqu'ils sont inoculés par la voie trachéale à la dose massive de 0 mgr. 1, les bacilles tuberculeux pénètrent simultanément, en moins de trente minutes, dans la lymphe pulmonaire et dans le sang. Mais la bacillémie initiale est de faible importance,

puisque la rate, avant la 7^e heure, ne contient pas de bacilles décelables. Par contre les ganglions trachéo-bronchiques et, naturellement, les poumons, prélevés depuis la trentième minute après l'inoculation, provoquent régulièrement une infection à marche rapide. De la septième heure au huitième jour, le sang cesse d'être infectant ; puis la bacillémie réapparaît. »

Si l'on inocule une dose faible : 0 mgr. 001 (4.000 bacilles d'après la numération de CALMETTE) « leur dispersion initiale paraît s'effectuer uniquement par les voies lymphatiques, et l'infection des ganglions trachéo-bronchiques ne se manifeste qu'entre la septième et la vingt-quatrième heure après l'infection pulmonaire. La bacillémie, décelable vers le quinzième jour, au moment où les lésions pulmonaires deviennent visibles à l'œil nu, débute en réalité plus tôt, par des décharges minimales et intermittentes, qui ont pour effet de contaminer certains organes éloignés, tels que la rate. »

Avec 0 mgr. 000.002.5 (100 bacilles) la rate et le foie ne deviennent virulents qu'après le 11^e jour, les ganglions trachéo-bronchiques l'étant dès la 24^e heure.

*
* *

Nous avons pensé, avec A. BOQUET, qu'il serait intéressant d'étudier à nouveau la dispersion bacillaire chez le cobaye au cours de la primo-infection,

en cherchant à se rapprocher davantage des conditions de la primo-infection humaine habituelle, c'est-à-dire en recourant à la voie trachéale et en utilisant des doses infectantes minimales.

*
* *

Nous avons utilisé comme matériel infectant des bacilles bovins très virulents (souche VALLÉE, cultures sur pomme de terre âgées d'un mois) mis en suspension dans l'eau physiologique, après dissociation fine au moyen de billes de verre.

Nous avons procédé à une série de dilutions telles que nous puissions injecter à chaque cobaye $1/2.500.000$ de milligramme de bacilles, sous le volume de 0 cc. 2, ce qui correspond théoriquement, d'après la numération de CALMETTE, à 20 bacilles environ.

L'inoculation intra-trachéale est pratiquée par piqûre, au moyen d'une fine aiguille à intradermotuberculation, vers le tiers supérieur de la trachée mise à nu.

Après l'inoculation, on pose sur le trajet cutané, 2 à 3 agrafes de MICHEL.

Les cobayes supportent en général admirablement cette petite opération. Nous avons cependant eu à déplorer 4 morts prématurées, par pneumonie banale.

Les animaux sont ensuite sacrifiés à des dates variables. Après flambage de la peau, on prélève

aseptiquement : les ganglions trachéo-bronchiques en totalité, en évitant de blesser la trachée à laquelle ils adhèrent plus ou moins : du tissu pulmonaire, le lobe inférieur gauche dans une première série d'expériences, les deux lobes gauches, supérieur et inférieur, dans la deuxième série ; et la rate en totalité.

Ces organes sont broyés, séparément, avec du sable stérile ; mis en suspension dans 6 centimètres cubes d'eau physiologique ; et inoculés à des cobayes (2 cobayes pour chaque suspension), par voie sous-cutanée, cuisse droite.

*
* *

Voici les résultats obtenus :

Première série : Le 10-1-33, 12 cobayes (puis, parce que 4 sont morts de pneumonie immédiatement, le 11-1-33, 6 autres cobayes), sont inoculés par voie intra-trachéale avec 1/2.500.000 milligramme de Bovine VALLÉE. Chez les témoins, l'intradermo-réaction à la tuberculine ($1/10$ cm³ au $1/10$) devint positive 24 jours après l'inoculation. On verra que le cobaye sacrifié après 27 jours, présentait des lésions macroscopiques ganglio-pulmonaires. Tous les témoins sont morts de tuberculose généralisée.

Les cobayes sacrifiés l'ont été :

1^o APRÈS 24 HEURES : *inoculation de la rate = négative.*

Intra-dermo-réaction négative, le 15-5-33 (4 mois après l'inoculation).

— *inoculation des ganglions trachéo-bronchiques* = *négative*.

Intra-dermo réaction négative le 15-5-33.

— *inoculation du poumon (lobe inférieur gauche)* = *négative*.

Intra-dermo réaction négative le 15-5-33.

Remarque : Nous avons refait cette expérience pour les ganglions T. B. et le poumon, avec les mêmes résultats négatifs.

2^o APRÈS 7 JOURS : *inoculation de la rate* = *négative*.

I. D. négative le 28-6-33 (5 mois après l'inoculation).

— *inoculation du poumon* = *négative*.

I. D. négative le 28-6-33.

— *inoculation des ganglions T. B.* = *négative*.

I. D. négative le 28-6-33.

— *inoculation du foie* = *négative*.

I. D. négative le 28-6-33.

3^o APRÈS 17 JOURS : *inoculation de la rate* = *positive*.

Réaction ganglionnaire inguinale débutant 23 jours après l'inoculation ; mort du 1^{er} cobaye au bout de 11 semaines : tuberculose généralisée d'intensité moyenne.

— *inoculation des ganglions T. B.* = *positive*.

Mort des cobayes au bout de un mois : ganglions

inguinaux hypertrophiés et hémorragiques, dont le frottis montre un assez grand nombre de bacilles.

— *inoculation du poumon* = *positive*.

Tuberculose lente des cobayes : I. D. positive 3 mois seulement après l'inoculation.

4^o APRÈS 27 JOURS : Le cobaye présente des ganglions T. B. très hypertrophiés, dont le frottis montre la présence de nombreux bacilles de Koch. Dans le poumon droit, on note 4 petits nodules dont le frottis contient de rares bacilles.

— *inoculation de la rate* = *positive*.

Mort du premier cobaye au bout de 6 semaines, avec des lésions de tuberculose généralisée.

5^o APRÈS 34 JOURS : Lésions nodulaires multiples des différents lobes pulmonaires ; en particulier, atteinte massive du lobe supérieur droit. Enormes ganglions T. B., caséux.

— *inoculation de la rate* = *positive*.

Mort du premier cobaye au bout de 3 semaines, avec hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires, dont le frottis montre la présence de bacilles de Koch. On a également procédé à la *culture* sur Löwenstein, qui, au bout de 15 jours, a permis de constater, dans chaque tube, un très grand nombre de colonies de bacilles de Koch.

Deuxième série : Le 4 mai 1933, 6 cobayes sont inoculés par voie intra-trachéale avec 1/2.500.000 milligramme de Bovine VALLÉE, du 4-4-33.

Chez les témoins, l'intra-dermo-réaction à la tuber-

culine (1/10 cm³ au 1/10 devint positive le 2-6-33. Ils moururent de tuberculose généralisée (au bout de 4 mois 1/2).

Les cobayes sacrifiés l'ont été :

1^o APRÈS 24 HEURES : *inoculation du lobe inférieur du poumon gauche = négative.*

— *inoculation du lobe supérieur gauche = négative.*

— *inoculation des Ganglions T. B. = négative.*

— *inoculation de la rate = négative.*

Les animaux ont été sacrifiés au bout de 4 mois 1/2 : I. D. *négative* ; pas de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

2^o APRÈS 4 JOURS : *inoculation du lobe inférieur gauche = négative.*

— *inoculation du lobe supérieur gauche = négative.*

— *inoculation des ganglions T. B. = négative.*

— *inoculation de la rate = négative.*

Les animaux ont été sacrifiés au bout de 4 mois : I. D. *négative* ; pas de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

3^o APRÈS 9 JOURS : *inoculation du lobe inférieur gauche = négative.*

— *inoculation du lobe supérieur gauche = négative.*

— *inoculation des ganglions T. B. = négative.*

— *inoculation de la rate = négative.*

Les animaux ont été sacrifiés au bout de 4 mois : I. D. *négative* ; pas de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

4^o APRÈS 17 JOURS : *inoculation du lobe inférieur gauche = positive.*

I. D. positive au bout de 1 mois.

Les cobayes ont été sacrifiés au bout de 4 mois : *tuberculose généralisée.*

— *inoculation du lobe supérieur gauche = négative.*

Au bout de 4 mois, I. D. négative ; pas de ganglion inguinal perceptible ; pas de lésions tuberculeuses à l'autopsie.

— *inoculation des ganglions T. B. positive.*

I. D. positive et adénopathie inguinale au bout d'un mois.

Un cobaye meurt au bout de 3 mois 1/2, l'autre est sacrifié au bout de 4 mois : *tuberculose généralisée.*

— *inoculation de la rate = négative.*

Les cobayes, n'ayant pas réagi à la tuberculine, sont sacrifiés au bout de 4 mois : *la culture des ganglions et de la rate est négative.*

*
* *

La dispersion bacillémique a été très tardive. Il semble bien que les bacilles aient végété tout d'abord sur place. Cependant, au 17^e jour, dans la première série, un essaimage s'était produit par voie sanguine, avant la constitution du complexe primaire et avant l'installation de l'allergie cutanée.

Mais nous ferons remarquer que nous avons réalisé

des primo-infections ganglio-pulmonaires qui sont encore beaucoup trop importantes et graves pour qu'on puisse les mettre sur le plan des primo-infections habituelles de l'homme. Tous les témoins sont morts de tuberculose nodulaire généralisée, ce qui reproduit le tableau de certaines primo-infections du nourrisson, d'emblée évolutives, que termine la mort par granulie ou lésions pulmonaires massives (et nous avons vu que dans ces cas, il y avait dissémination bacillaire). Ces primo-infections mortelles du nourrisson correspondent toujours à des contacts intimes et prolongés, ou souvent répétés, dans le tout jeune âge. Il est vraisemblable que la question de la dose infectante est, toutes choses égales d'ailleurs, le facteur dominant de gravité et d'extensivité de l'infection bacillaire.

Chez le cobaye la possibilité théorique de réaliser des primo-infections tuberculeuses identiques à celle de l'homme ne paraît pas douteuse.

Il est vraisemblable que, dans ces conditions, et nos expériences tendent à témoigner dans ce sens, la bacillémie est nulle en période anté-allergique et qu'elle est nulle ou très faible, intermittente, fugace, au début de l'évolution du complexe primaire.

Chez l'animal, comme chez l'homme, la bacillémie au cours de la tuberculose apparaît comme contingente. Elle est un épiphénomène qu'on ne saurait considérer, sans forcer les faits, comme « un des aspects essentiels de l'infection tuberculeuse ».

CONCLUSIONS

De la solution préalable qu'on accorde au problème de la bacillémie, dépend la conception même de l'infection tuberculeuse.

Deux voies mènent à cette solution : l'étude de la bacillémie proprement dite, jugée par la recherche du bacille à partir du sang circulant ; l'étude de la dispersion bacillaire, jugée par la recherche du bacille à partir des humeurs ou organes et tissus éloignés du foyer pulmonaire.

Du point de vue bactériologique, une fois rejetée la bacilloscopie directe, trop peu sensible et trop vouée à l'erreur, deux méthodes sont recommandables : la classique inoculation au cobaye et la culture.

Depuis que LÆWENSTEIN a créé le milieu qui porte son nom, la culture du bacille de Koch est entrée dans le cadre de la bactériologie quotidienne. Elle constitue une technique de très grande valeur, qui comporte certains avantages matériels, sur lesquels nous n'insisterons pas, et scientifiques : obtention facile des différentes variétés bacillaires, et des paratuberculeux ; mise à l'abri des contaminations spontanées ; possibilité d'évaluer approximativement la teneur en bacilles du produit cultivé.

Mais, à cause surtout que sa sensibilité est encore inférieure à celle de l'inoculation, il est prématuré de l'y vouloir substituer. L'une et l'autre se complètent.

En ce qui concerne les résultats :

Les affirmations extraordinaires de E. LÆWENSTEIN quant à la fréquence de la bacillémie (quantitativement importante) non seulement au cours de la tuberculose, à toutes les phases, mais encore dans d'autres maladies, ont reçu des démentis sévères. Le bon sens y contredit. Les travaux antérieurs qui avaient produit les mêmes affirmations se sont effondrés. Les travaux récents, des travailleurs du monde entier, qui visaient à un contrôle des données de l'Ecole Viennoise, ont abouti à des conclusions tout à fait opposées.

L'étude de la dispersion bacillaire chez l'homme, au cours de la tuberculose pulmonaire, par la méthode histo-bactériologique montre que :

Au cours de la primo-infection, des migrations bacillaires par voie sanguine sont assez fréquentes, mais, en règle, fugaces et de faible importance numérique.

En période anté-allergique, il est vraisemblable que la dispersion ne se produit qu'au cas où le contagé est susceptible d'avoir réalisé une infection par des doses massives de bacilles, ce qui ne constitue, heureusement, qu'une faible partie des occurrences.

Pendant l'évolution du complexe primaire, la

probabilité de décharges bacillémiques (et le degré de leur valeur numérique) est en raison directe de l'importance de la lésion ganglio-pulmonaire, elle-même dépendant surtout, toutes choses égales d'ailleurs, du nombre et de la virulence des bacilles infectants.

Au cours de la tuberculose pulmonaire banale de l'adulte (tuberculose de réinfection), le fait que, même dans les formes graves, évoluant vers la mort, les organes soient le plus souvent indemnes histo-bactériologiquement, plaide contre la fréquence de la bacillémie.

Quant à la bacillémie dite « terminale », elle est pour le moins exceptionnelle.

L'expérimentation chez l'animal (cobaye), quand on cherche à se placer dans des conditions semblables à celles de la primo-infection humaine habituelle (primo-infection par voie trachéale, doses minimales) donne des résultats comparables à ceux que l'on observe chez l'enfant.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de thèse
Prof. Robert DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

En ce qui concerne les travaux antérieurs à 1925, on voudra bien se reporter d'une part à la thèse classique de

BARON L. — La bacillémie tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1913.

et d'autre part au livre magistral de

CALMETTE A. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. Paris, Masson, 1928, 3^e édition.

* *

ABT. F. — La recherche des bacilles de la tuberculose dans le sang par culture ; recherches sur le cobaye et sur l'homme. *Schweiz. Mediz. Woch.*, 7 novembre 1931.

ALBERTARIO E. — Sur la recherche du bacille tuberculeux dans le sang circulant. *Tuberculosi*, n° 14, p. 301, décembre 1921.

AMERSBACH, LÆWENSTEIN A. et LÆWENSTEIN E. — Présence, sans symptôme, de bacilles de la tuberculose dans le tissu des amygdales au cours du rhumatisme articulaire récidivant et de la névrite rétro-bulbaire. *Münch. Mediz. Woch.*, n° 26, 26 juin 1931.

AMEUILLE et KINDBERG. — Sur la présence de bacilles de Koch virulents en divers points de l'organisme des sujets morts de tuberculose pulmonaire chronique. *Soc. Et. Sc. de la tuberculose*, avril 1913.

AMEUILLE et KINDBERG LÉON. — De l'existence fréquente d'une bacillémie terminale chez les tuberculeux pulmonaires. Valeur de l'inoculation au cobaye d'un fragment d'organe. *Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 30 janvier 1914.

- ARLOING F. et DUFOURT A. — Réflexions sur le cycle de l'infection tuberculeuse humaine. *Presse Médicale*, 14 décembre 1932.
- ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY et MONCEAU. — Tuberculose pulmonaire du nourrisson. Bacillémie constatée par la méthode de Lœwenstein. *Soc. Med. Hôp.*, 6 mai 1932.
- ASHIMURA. — Sur la culture des bacilles de Koch à partir du sang. *Zeitsch. f. Tbk.*, 1925, p. 102.
- AUBERTIN Emile. — Le foie et la tuberculose. *Thèse de Bordeaux*, 1922.
- AXEN A. — La question des bacilles de la tuberculose dans le sang circulant. *Klin. Woch.*, 19 nov. 1932.
- BADER S. — Contribution à la question de la bacillémie tuberculeuse. *Zeitsch. f. Tbk.*, t. LXV, f. 3, août 1932.
- BENEDEK. — Essais de culture de bacilles tuberculeux à partir du sang circulant dans la tuberculose cutanée. *Dermat. Woch.*, 12 novembre 1932.
- VAN BENEDEN J. — Recherches sur l'infection et l'immunité vis-à-vis des formes virulentes ou atténuées du virus tuberculeux. Masson, 1933.
- BERNARD L. — La tuberculose pulmonaire. Études de Phtisiologie clinique et sociale. 2^e édition, Paris 1925. Masson.
- La typho-bacillose. *Revue Médicale Française*, juin 1930.
- Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaire. Masson édit., 1931.
- BERNARD LÉON, DEBRÉ R. et BARON L. — La présence du bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux. (*Revue Critique*). *Annales de Médecine*, 1914, p. 218.
- BERNARD LÉON, DEBRÉ R. et LELONG M. — A propos de la prémunition par le B. C. G. Faits anatomiques. *Annales de Médecine*, t. XXV, n° 4, avril 1929.
- BERNARD LÉON et LELONG Marcel. — Généralisation du bacille de Koch dans l'organisme pendant la période anté-allergique de l'infection tuberculeuse du nourrisson. *Annales de Médecine*, t. XXV, n° 4, avril 1929.
- BERNARD LÉON et SALOMON. — La bacillurie chez les phtisiques pulmonaires. *Soc. Et. Scient. sur la tuberculose*, décembre 1909.

- BERNHARDT. — La bacillémie tuberculeuse dans la tuberculose cutanée. *Dermat. Woch.*, 15 juillet 1933.
- BERTIN E., NAYRAC P. et BRETON A. — Le sperme des tuberculeux pulmonaires. *Soc. Biol. Lille*, 18 nov. 1929.
- K. BINGOLD et W. SPIER. — A propos de la culture directe des bacilles tuberculeux à partir du sang. *Münch. Med. Woch.*, 6 novembre 1931.
- BONNET H. et LEGROS. — Recherches sur la méthode de Lœwenstein appliquée à l'étude de la bacillémie tuberculeuse. *Annales de Médecine*, octobre 1933, p. 315.
- BOQUET A. — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale. (Deuxième mémoire). *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1933. t. I, p. 5.
- Surinfection endogène et bacillémie dans la tuberculose expérimentale du cobaye. *La Médecine*, mai 1933.
- BOQUET A. et VALTIS J. — Sur l'infection tuberculeuse paucibacillaire du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 31 janvier 1931.
- BOQUET A., VALTIS J. et SAENZ A. — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1931, p. 373.
- BRETON A. et DECOULX P. — Le rein des tuberculeux (*Revue Générale*). *Gaz. des Hôpitaux*, n° 78, p. 1377, 27 septembre 1930.
- BRETON M., MASSOL L. et DUHOT E. — Recherche du bacille de Koch dans le sang au cours de l'infection expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 19 avril 1913, p. 792.
- BROCK Kurt. — Recherches bactériologiques et histologiques sur la bacillémie tuberculeuse. *Beitr. Klin. Tbk.*, t. LXXXI, f. 5, 23 nov. 1932.
- BUSSON B. — A propos de la culture du bacille tuberculeux dans le sang. (*C. R. de la Soc. Méd. de Vienne*, 16 décembre 1932) *Wien. Klin. Woch.*, 1933, t. XLVI, n° 1, p. 30.
- CALMETTE A. — La tuberculose est-elle réellement contagieuse ? *Presse Médicale*, 27 septembre 1933, n° 77.
- CALMETTE, A. BOQUET et NÈGRE. — Rôle du facteur terrain dans l'évolution de la tuberculose expérimentale chez le lapin et chez le cobaye. *Acad. Sc.* 30 avril 1923.
- CARNOT et LIBERT. — De la présence du bacille tuberculeux

- dans le liquide duodénal retiré par tubage. *Soc. Méd. Hôp.*, 15 juillet 1921.
- CAUSSIMON. — Recherche du bacille tuberculeux dans le sang des tuberculeux pulmonaires. *Presse Médicale*, 1931, p. 435.
- CHAUSSÉ P. — Recherches sur la virulence du muscle et des ganglions apparemment sains dans la tuberculose généralisée du bœuf et du porc. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1917, n° 1, p. 1.
- COURMONT Paul. — Septicémies tuberculeuses. *Article du Nouv. Tte de Méd.*, t. IV, Masson, 2^e édit., 1925.
- Recherches sur la bacillémie tuberculeuse par la méthode de Læwenstein. *Soc. de Biol. de Lyon*, 16 octobre 1933.
- La bacillémie tuberculeuse. Rôle des bacilles « nus » de la tuberculose. (Discussion : Sergent, Ravaut). *Acad. de Méd.*, 24 octobre 1933.
- Nouvelles recherches sur la bacillémie tuberculeuse par la méthode de Læwenstein. *Journal de Méd. de Lyon*, 20 octobre 1933.
- Les aspects successifs de la bacillémie tuberculeuse. *Journal de Méd. de Lyon*, 22 octobre 1933. p. 607.
- COURMONT P. et FRAISSARD P. F. — Les travaux sur la méthode de Læwenstein. Convergences et divergences. *Journal de Méd. de Lyon*, 20 octobre 1933.
- COUVELAIRE. — Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse. *Presse Médicale*, 19 février 1927, p. 225.
- COUVELAIRE A. et LACOMME M. — L'état actuel de nos connaissances sur « l'hérédité » de la tuberculose. Modalités. Conséquences médico-sociales. *La Médecine*, février 1931.
- DEBRÉ R. et LELONG M. — Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. Mémoires I, II, III, IV ; *Annales de Médecine*, 1925.
- DEBRÉ Robert et PETOT C. — Les premières manifestations de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant. *Gazette Médicale de France*, n° 20, 1^{er} novembre 1932.
- DEIST H. — Bacillurie tuberculeuse, expression d'une infection généralisée au cours d'une tuberculose pulmonaire. *Zeitschr. f. Tbk.*, t. 64, f. 4, 1932.
- Bacillémie et Bacillurie dans la Tuberculose. *Klin. Woch.* 1933, t. 1, 26-28.

- DELARUE J. — Les formes anatomo-cliniques des Granulies Pulmonaires. Masson édit., 1930.
- DELBECK E. — La présence du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1922.
- DETLING H. — Recherches sur la mise en évidence des bacilles tuberculeux dans le sang circulant selon la méthode de Lœwenstein. *Münch. Med. Woch.*, n° 1, 1^{er} avril 1932, p. 540.
- DIMTZA A. et GUTSCHER H. — A propos de la culture des bacilles tuberculeux à partir du sang par la méthode de Lœwenstein. *Münch. Med. Woch.*, 25 novembre 1932.
- DIMTZA A. et SCHAFFHAUSER F. — Bacillurie tuberculeuse et tuberculose rénale initiale ; contribution au diagnostic précoce de la tuberculose rénale chronique caséo-caverneuse. *Z. Urol. Chir.*, t. XXXV, p. 440, 1932.
- DOLD et ROTHACKER. — *Centralbl. f. Bakt.*, juin 1913.
- DOMINGO. — Sur la méthode de Lœwenstein dans la bacillémie tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 7 nov. 1931.
- DUMAREST F. et MOLLARD H. — Les tuberculoses aiguës sans lésions apparentes. *Revue de la tuberculose*, juillet 1930, n° 7, p. 735.
- EDERLE W. et KRIECH H. — La question de l'hémoculture du bacille de la tuberculose d'après E. Lœwenstein. *Deut. Med. Woch.*, 1^{er} janvier 1932.
- ENGEL. — L'hémoculture du bacille tuberculeux dans la tuberculose cutanée. *Orv. Hetil*, 1932, 900-901 (Hongrois). *Analysé dans Zentralbl. f. d. Ges. Tbk. Forsch.* T. 38, f. 5/6
- La culture du bacille tuberculeux dans le sang des malades atteints de tuberculose cutanée. *Dermat. Woch.*, t. XCV, n° 34, 20 août 1932.
- FISCHER A. — Résultats de la culture des bacilles tuberculeux à partir du sang suivant la méthode de Lœwenstein. *Zeit. f. Tuberk.*, t. LVIII, f. 5, 1930, p. 331.
- FISCHER ISI. — Des bacillémies tuberculeuses. *Le Bulletin Médical*, 16 septembre 1933.
- GIRAUD A et SEDAD A. — Les conceptions allemandes actuelles sur l'évolution générale de la tuberculose et sur la classification des formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire *Revue de la tuberculose*, n° 1, février 1924.

GOUGEROT. — La reproduction expérimentale de la typho-bacillose de Landouzy. *Revue de Médecine*, 1908.

— Classifications des bacillo-tuberculoses aiguës. *Revue de Médecine*, 10 octobre 1912.

GRENET. — Maladie rhumatismale et infection tuberculeuse. *Gaz. des Hôp.*, 2 novembre 1932, n° 88, p. 1609.

GRENET H. et ISAAC-GEORGES P. — Intérêt pratique de la culture sur milieu de Læwenstein pour le diagnostic de la méningite tuberculeuse. *Soc. Pédiatr.*, séance du 18 octobre 1932.

GAULDI A. — Contribution à l'étude de la bacillémie tuberculeuse dans les maladies anergisantes de l'enfance. *Soc. Biol.*, 11 mars 1933.

GUISCHARD J. — Les bacilles tuberculeux dans le sang. Leur comportement dans ce milieu et leur culture à partir du sang. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 1932, t. 80, p. 285.

HAMM A. et SCHRUMPF P. — Beitrag zur Frage des Uberganges von Mikroorganismen (Tuberkelbacillen) von Mutter auf Fötus. *Centralblatt f. Bakter.*, 1907. (cité in thèse M. Lelong).

HOLMS. — La constatation de la bacillémie tuberculeuse. *Acta Tuberculosa*, t. VI, n° 1, 1932.

HUTINEL V. — Typho-Bacillose et adénopathie médiastine. *Revue de la Tuberculose*, 1910, p. 1.

— Septicémies tuberculeuses et typho-bacillose. *Gazette des Hôpitaux*, 16 novembre 1911.

HUTINEL J. et LAUTUÉJOUL. — Fièvre prolongée d'allure typhoïde chez un nourrisson après vaccination par le B.C.G. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1931, p. 1138.

HÜTTIG M. — La recherche des bacilles de la tuberculose dans le sang des tuberculeux. *Zeit. f. Tub.*, t. LXII, n° 1, septembre 1931.

INSTITUT PASTEUR. — Compte rendu analytique des travaux des laboratoires de recherches sur la Tuberculose, (1931-1932). Masson, éditeur, 1933.

IZARD et THIRY. — Recherches sur la bacillémie tuberculeuse. *Toulouse Médical*, 15 décembre 1931.

JACQUEROD. — Les conceptions de Rantke et sa classification en trois stades de la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale*, 2 avril 1932.

- JONTOSOHN Kurt. — Essai de culture du bacille de la tuberculose à partir du sang de tuberculeux. *Zeit. f. Tuberk.*, n^o1, mai 1931.
- JOUSSET A. — La bacillémie primitive du premier âge. *Acad. Med.*, 9 février 1915.
- La bacillémie tuberculeuse primitive du premier âge. *Le Nourrisson*, mai 1915, p. 129-137.
- L'adénopathie médiastine est la première localisation de la tuberculose. *Presse Médicale*, 22 juin 1927.
- KALLOS Paul. — La culture du bacille de la tuberculose dans le sang d'après Læwenstein. *Zeit. f. Tuberkul.*, t. LXIV, n^o 5, mai 1932.
- LÉON-KINDBERG Michel. — Études sur le rein des tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1913.
- KOCH FRANZ. — Bacillémie tuberculeuse dans la tuberculose cutanée. *Deutsche Mediz. Woch.*, 15 janvier 1932.
- KOIZUMI T. — Sur l'isolement de bacilles tuberculeux dans la bile. *Zeitsch. f. Tbk.*, 1924, p. 173.
- Sur la découverte de bacilles de Koch dans la moelle osseuse des tuberculeux. *Deutsch. Med. Woch.*, 31 octobre 1924, p. 1506.
- Moelle osseuse et Tuberculose. *Zeitsch. für Tuberk.*, 1925, p. 208.
- KREN O. et LÆWENSTEIN E. — Sur l'origine hématogène de certaines tuberculoses cutanées. *Wien. Klin. Woch.*, 15 février 1931.
- KIREN OTTO et LÆWENSTEIN E. — La signification de la bacillémie dans les différentes formes de tuberculose cutanée et dans le lupus érythémateux. *Archiv. f. Dermat. und. Syph.*, 1932.
- KÜSS. — L'hérédité parasitaire de la tuberculose pulmonaire. *Thèse de Paris*, 1898.
- BRUNO-LANGE. — Nouvelles recherches sur la biologie du bacille tuberculeux. *Beitr. Z. Klin. d. Tbk.*, 1932, t. LXXXI, p. 235.
- LASZLO V. DOBSZAY. — La bacillémie tuberculeuse chez l'enfant. *Mschr. Kinderheilk.*, 1932. Analysé dans *Zentralbl. f. d. ges. Tbk. forsch.* t. XXXVII, f. 41/42, 28 décembre 1932.
- LAYMON. — Culture du bacille tuberculeux par la méthode de

- Lœwenstein. *Arch. of. dermat. and syphil.*, t. XXVIII, n° juillet 1933.
- LELONG Marcel. — L'enfant issu de parents tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1925.
- LEMAIRE ET TURQUETY. — La bacillémie tuberculeuse de la première enfance. *Presse Médicale*, 14 mars 1933, p. 245.
- LETULLE Maurice et HALBRON Paul. — Art. Tuberculose Pulmonaire, du *Nveau Tté de Méd.*, t. XII, Masson édit., 1926.
- LEURET E. — Introduction à l'étude de la ptisiologie. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 25 novembre 1921.
- LEURET E. et CAUSSIMON J. — De la place et de l'importance des bacillémies et des septicémies à bacille de Koch dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire. *Arch. Med. et Pharm. Milit.* t. LXXXVII, 1927, p. 443.
- LÉVESQUE Jean. — Étude clinique de la tuberculose infantile. Masson édit., 1931.
- Étude des phases de la tuberculose infantile. *Le Bulletin Médical*, 29 avril 1933.
- LIBERT E. — Nouvelles recherches sur l'élimination du bacille tuberculeux par la bile de l'homme (contribution au problème des tuberculoses fermées). *Revue de la tuberculose*, avril 1924.
- LICHTENSTERN. — Bacillémie dans la tuberculose génito-urinaire. *Wien. Klin. Woch.*, 15 février 1931.
- LÖWENSTEIN E. — Sur la septicémie dans la tuberculose. *Zeits. f. Tuberk. u. Heilst.*, B. VII, H. 6, 1905.
- Sur la septicémie dans la tuberculose. *Zeitsch. f. Tbk.* 1925, p. 177.
- L'importance clinique de la bacillémie tuberculeuse. *Münch. med. Woch.*, septembre 1930.
- Bacillémie tuberculeuse dans diverses maladies. *Münch. Mediz. Woch.*, n° 7, 13 février 1931.
- LÖWENSTEIN E. ET RUSSEW. — Hémoculture du bacille tuberculeux. *Wien. Klin. Woch.*, 23 mai 1931.
- LÖWENSTEIN E. — Bacillémie tuberculeuse dans les affections du système nerveux central. *Münch. Mediz. Woch.*, n° 26, 26 juin 1931.
- La tuberculose en tant qu'infection générale. *Mediz. Klinik*, 13 novembre 1931.

- LÆWENSTEIN E. — Allergie et bacillémie. *Wien. Klin. Woch.*, 1932, n° 39-40.
- Nouvelles acquisitions expérimentales sur la tuberculose. *Wiener med. Woch.*, 21 septembre 1932.
- La tuberculo-bacillémie vue par un bactériologiste. *Le Monde Médical*, 15 janvier 1933.
- Bacillémie tuberculeuse au cours des maladies du système nerveux. *Wiener Klin. Woch.*, n° 8, 24 février 1933.
- La bacillémie tuberculeuse et sa signification pathogénique. *Journal de Med. de Lyon*, 20 octobre 1933.
- LÆWENSTEIN E., FANJUL L. et GERZNER LÉOPOLD M.U.C. — Comparaison entre les résultats de la culture du bacille tuberculeux à partir du sang et ceux de la coloration directe du sédiment sanguin. *Mediz. Klinik*, 8 août 1932.
- MACH R. — La bacillémie tuberculeuse et les travaux de Læwenstein. *Suisse Romande*, janvier 1931.
- MACH R. et MACH E. — Hémoculture de bacilles acido-résistants par la méthode de Læwenstein. *C.R. Soc. Biol.*, 5 mars 1932.
- MACH R. S. et MACH E. — Bacillémies tuberculeuses au cours d'infections aiguës non tuberculeuses (Bacillémies tuberculeuses muettes secondes). *Soc. Med. Hôpit. Paris*, séance du 25 novembre 1932.
- Bacillémie tuberculeuse muette seconde au cours d'une septicémie à staphylocoques. *Soc. Med. Hôp. Paris*, séance du 27 octobre 1933.
- MASSOL L. et BRETON M. — La bacillémie tuberculeuse au cours de l'infection expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 29 novembre 1913, p. 455.
- MATHIESEN AXEL F. — Résultats de la méthode d'hémoculture de Læwenstein dans diverses formes de tuberculose cutanée. *Wien. Klin. Woch.*, 3 juin 1932.
- MEERSSEMAN, MAROT F. et LUMARET. — Un cas de primo-infection de l'adulte avec hémoculture positive par la méthode de Læwenstein. *Soc. Med. des Hôpitaux de Lyon*, 28 juin 1932.
- MEYENBURG M. (de) (de Zurich). — Les conceptions anatomiques actuelles de la tuberculose pulmonaire. *Annales d'Anatomie Pathologique et d'Anatomie Normale*, n° 1, janvier 1926.

- MEYER Kurt. — A propos de la mise en évidence de bacilles tuberculeux dans le sang au cours de la tuberculose et d'autres affections. (Enquête avec réponses de Bessau, Cohn, Kadish, Manteufel, L. Rabinovitsch, Engel, Hager, Saegler). *Mediz. Klinik.*, n° 4, 22 janvier 1932. *Mediz. Klinik.*, n° 8, 19 février 1932. *Mediz. Klinik.*, n° 9, 26 février 1932.
- MORIN H. et SONDAG. — Tuberculose et Bacillemie chez le Noir. *Soc. de Biol. de Marseille*, avril 1923.
- NANU, JONESCO D. et STEFANESCO C. — Contribution à l'étude de la bacillémie tuberculeuse par l'hémoculture selon la méthode de Læwenstein. *Presse médicale*, 9 décembre 1931, p. 1805.
- NOBÉCOURT P. — Recherche du bacille de Koch dans les urines d'enfants atteints d'affections diverses, par l'inoculation au cobaye. *Soc. d'Et. Scient. sur la Tub.*, 1912.
- NOBÉCOURT et DARRÉ. — Recherches sur la bacillémie tuberculeuse des enfants par l'inoculation au cobaye. *Société d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose*, 1912.
- OLMER D. et CRÉMIEUX A. — Présence de bacilles de Koch dans le liquide duodénal retiré par tubage. Sa signification, son application au diagnostic de la tuberculose. *Revue de la Tuberculose*, juin 1924.
- OPITZ H. — La démonstration des bacilles tuberculeux par les cultures dans le sang circulant. *Deut. Mediz. Woch.*, t. LVIII, n° 11, 11 mars 1932.
- PARAF J. et ABAZA. — La bacillémie tuberculeuse et la méthode de Læwenstein. *Annales de Médecine*, octobre 1933, p. 320.
- PEARCE Richard. — La mise en évidence des bacilles tuberculeux dans le sang. *Tubercle*, 13, 545-547, 1932.
- PHILIBERT. — La bacillémie tuberculeuse et la culture du sang. *Gazette des Hôpitaux*, 11 mai 1932.
- PIASECKA-ZEYLAND E. — Contribution à l'étude de la méthode de culture des bacilles tuberculeux du sang d'après Læwenstein. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, 1933, p. 950.
- PIÉRY M. et ROSHEM J. — Histoire de la tuberculose. G. Deim édit, 1931.
- POIX G. et THOYER G. — Thypho-bacillose et tuberculose ganglio-pulmonaire. *Annales de médecine*, t. XXXIV, n° 3, octobre 1933.

- POPPER H., BODART F. et SCHINDLER W. — La culture du bacille de la tuberculose à partir du sang d'après Lœwenstein. *Wien Klin. Woch.*, 27 novembre 1931.
- Sur l'hémoculture du bacille tuberculeux en partant du sang de cadavre. *Virchow Archiv.*, t. CCLXXXV, p. 789, 1932.
- A propos de l'hémoculture du bacille tuberculeux. *Virchow Archiv.*, t. CCLXXXVI, f. 3, 1932.
- POPPER L. — La signification clinique de la constatation de bacilles de la tuberculose dans le sang. *Deut. Med. Woch.*, t. LVIII, n° 3, 15 janvier 1932.
- PUCA A. — Premiers résultats de la culture du bacille de Koch par ensemencement de liquides céphalo-rachidiens de déments précoces. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1933, p. 359.
- RAVINA A. — La Typho-bacillose. *Presse Médicale*, 24 juillet 1929.
- RIBADEAU-DUMAS. — Les débuts de la tuberculose pulmonaire. Flammarion édit., Paris, 1925.
- RIST E. — La Tuberculose, 1927, (A. Colin, éditeur).
- RIST E. et LÉON-KINDBERG. — A propos d'un cas de bacillurie sans lésions tuberculeuses de l'appareil urinaire. *Soc. Méd. Hop.*, 27 février 1914.
- REITTER C. et LÖWENSTEIN E. — Rhumatisme articulaire aigu et bacillémie tuberculeuse. *Münch. Mediz. Woch.*, n° 12, 20 mars 1931.
- RIEUX et LE BOURDELLES. — Tuberculose des organes hématopoïétiques. Doin, 1933.
- ROGER G. H. — La Tuberculose. *Art. du Nouveau Traité de Méd.*, t. IV, Masson, 2^e édition, 1925.
- RUSSEW E. — De la septicémie dans la tuberculose et considérations sur la culture des bacilles du sang. *Wiener Arch. f. int. Med.*, B. 20, H. 2, 1930.
- SAENZ A. — Valeur diagnostique de l'hémoculture chez les tuberculeux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, p. 1455.
- Recherches sur la Bacillémie tuberculeuse par la méthode de Lœwenstein. *Presse Médicale*, n° 59, 23 juillet 1932.
- Les méthodes de diagnostic bactériologique de la tuberculose et leur valeur clinique. *Revue de Phtisiologie*, t. XIV, n° 1, janvier 1933.

- SAENZ A. — Nouvelles recherches sur la bacillémie tuberculeuse. Leur signification clinique. *Presse Médicale*, 6 décembre, 1933, n° 97, p. 1960.
- SAENZ A., CHEVALLIER P., LÉVY-BRUHL M. et COSTIL L. — Sur la présence du bacille de Koch virulent dans les lésions cutanées d'une malade en plein accès d'érythème noueux. *Soc. de Biol.*, t. CXII, mars 1933, n° 10, p. 951.
- SAENZ, A. COSTE F. et COSTIL L. — Sur l'extrême lenteur de l'évolution de la tuberculose chez les cobayes inoculés avec du sang ne contenant que quelques microbes. *C. R. Soc. Biol.*, 110, 1932, p. 934.
- SAENZ et COSTIL. — Étude comparative des divers milieux à l'œuf pour l'isolement du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. biol.*, 1^{er} avril 1933.
- Procédé de recherche du bacille de Koch dans les diverses fractions des caillots sanguins extraits du cœur de sujets morts de tuberculose. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 8 juillet 1933.
- Valeur et signification de la « microculture non repiquable » dans la recherche du bacille de Koch dans le sang. *Soc. Biol.*, 20 janvier 1934.
- SAENZ A. et SADETTIN M. — Au sujet de l'action prétendue inhibitrice du sulfate de sodium sur les cultures de bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. Bio.*, 20 mai 1933.
- SASANO et MEDLAR. — Étude sur la présence du bacille tuberculeux dans la bile et sur les lésions expérimentales du foie chez l'animal. *The Amer. Rev. of Tuberc.*, décembre 1924, p. 392.
- SCHREINER K. — La question de la culture des bacilles de la tuberculose à partir du sang dans les dermatoses tuberculeuses. *Wien. Klin. Woch.*, 15 avril 1932.
- SCHURMANN P. — Observations sur les tuberculoses des nourrissons de Lübeck (partie anatomique). *Beitrag Zur Klinik der Tuberkulose*, 1932, 81, p. 287.
- SCHWABACHER H. — Blood culture in tuberculosis. *The Lancet*, 23 mai 1931, p. 1130.
- The cultivation of tubercle bacilli from the blood in Tuberculous Bacillaemia, (*Appendix A*, p. 104. Londres, 1933.
- SERGEANT E. — La tuberculose en général. *Art. du 7^{te} de Path. Med. et de Thérap. appliquée*, Vol. XVII, t. I.

- SERGENT E. — Les réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Masson édit, 1933.
- Réactivation des foyers tuberculeux latents et bacilles de Koch « de sortie ». *Bull. Acad. Méd.*, n° 21, 1932.
- La bacillémie tuberculeuse et les bacilles de Koch « de sortie » vus par un clinicien. *Le Monde Médical*, 1^{er} octobre 1932.
- Bacillémies tuberculeuses au cours d'infections aiguës non tuberculeuses. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 16 décembre 1932, p. 1686.
- SERGENT E., DURAND H., GASPARD I. et MARCOUX H. — La bacillémie tuberculeuse étudiée par l'hémoculture selon la méthode de Lœwenstein. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 981, séance du 17 décembre.
- SERGENT E., IMBERT et MORICARD. — Endocardite lente, bacillémie terminale et tuberculose des séreuses. *Soc. d'Et. Scient. de l'Œuvre de la Tuberculose*, séance du 11 juin 1932.
- SIEGL J. — Sur la mise en évidence de bacilles tuberculeux dans le sang d'enfants. *Beitr. z. Klin. d. Tbk.*, t. LXXXI, f. 5, 25 novembre 1932.
- SPITZER W. et WILLIAMS W. — Le tissu rénal normal peut-il permettre le passage du bacille tuberculeux. *Journ. of the Amer. Med. Association*, t. LXXXIII, n° 24, 11 juin 1927.
- THIRY Pierre. — Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse. *Thèse de Toulouse*, 1931.
- TROISIER J., BARIÉTY M., DE SANCTIS MONALDI T. et NICO P. — Primo-infection tuberculeuse de l'adulte. Quatre cas de typho-bacillose bénigne avec érythème noueux et complexe primaire radiologique. *Soc. Méd. Hôp.*, 10 novembre 1933.
- TROISIER J., BOQUIEN Y. et DE SANCTIS MONALDI. — Typho-bacillose provoquée chez un adulte par l'injection intra-veineuse de doses massives de B. C. G. Réactions biologiques. Guérison. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp de Paris*, séance du 26 juin 1931.
- TROISIER J. et KOURILSKY M^{me}. — Bacillémie tuberculeuse au cours d'infections non tuberculeuses. *La Médecine*, mai 1933.
- TROISIER J. et SANCTIS MONALDI T. — Le bacille de Koch, virus de sortie. *Bull. de L'Acad. de Med.*, t. CVII, n° 17, séance du 3 mai 1932.
- TROISIER J. et DE SANCTIS MONALDI. — Le bacille de Koch,

- virus de sortie au cours d'infections aiguës non tuberculeuses. *C. R., Soc. Biol.*, 3 mai 1932, n° 47.
- TROISIER, J. SANCTIS MONALDI T., CATTAN R. et KOURILSKY Mme. — Bacillémie tuberculeuse au cours d'infections aiguës non tuberculeuses. *Presse Médicale*, 30 novembre 1932.
- TROISIER J. et DE SANCTIS MONALDI. — Bacillémies tuberculeuses au cours d'affections aiguës non tuberculeuses. *Ann. Inst. Pasteur*, novembre 1932, n° 5, p. 614.
- TROISIER J. et DE SANCTIS MONALDI T. — Typho-bacillose expérimentale du singe et de l'homme. *Annales de l'Institut Pasteur*, août 1933.
- TURQUETY. — Etude des septicémies et de la bacillémie tuberculeuse dans le premier âge (par la ponction du sinus longitudinal supérieur). *Thèse de Paris*, 1922.
- UNVERRICHT et DOSQUET. — Culture directe du bacille de la tuberculose à partir du sang d'après la méthode de Lœwenstein. *Zeit. f. Tbk.*, t. LXIII, n° 5, février 1932.
- URGOITI A. — Contribution à l'étude de la bacillémie tuberculeuse par l'hémoculture dans les tuberculoses ostéo-articulaires. *Arch. d. Med. Cir. y Especial.*, t. XII, n° 43, octobre 1931.
- VALTIS J. — Le virus tuberculeux. Masson, 1933.
- VANDESTRATE MAX. — Essais de culture de bacilles tuberculeux en suspension dans la bile. *Soc. de Biol.*, 15 oct. 1932, t. CXI, p. 264.
- VERDINA Carlo. — Recherches sur l'élimination par la bile des bacilles de Koch chez les sujets tuberculeux. *Giorn. di Batteriol.*, mars 1928.
- Recherches sur la bacillémie tuberculeuse au cours du pneumothorax thérapeutique. *Montana Medical*, octobre 1932.
- VILLEMIN J. A. — Etudes sur la Tuberculose. Preuves rationnelles de sa spécificité et de son inoculabilité. 1868, J. B. Bailière et fils édit.
- WEILL Jean. — Le Rhumatisme Articulaire Aigu tuberculeux. *Thèse Paris*, 1932.
- WILSON G. S. — Tuberculous Bacillaemia (With Appendices and Notes by Herta Schwabacher, C. G. Okell, and E. A. Wood), Londres, 1933.

- WOLF J. E. — Contribution expérimentale à la question de la bacillémie tuberculeuse. *Schw. Mediz. Woch.*, 20 juillet 1929.
- ZANNELLI C. — Bacillémie tuberculeuse. *Lotta contro la tubercolosi*, anno III, n° 4, avril 1932.

